Aus der Medizinischen Klinik I
Chefarzt: Professor Dr. med. H.-F. Frhr. von Oldershausen
des Städtischen Krankenhauses Friedrichshafen
(Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen)

Zur Diagnostik und Bedeutung quantitativer Fettstoffwechselstörungen bei chronischem Alkoholismus und Diabetes mellitus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Barbara Brazier geb. Dawid
aus Kiel

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536519_0037

Aus der Medizinischen Klinik I
Chefarzt: Professor Dr. med. H.-F. Frhr. von Oldershausen
des Städtischen Krankenhauses Friedrichshafen
(Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen)

Zur Diagnostik und Bedeutung quantitativer Fettstoffwechselstörungen bei chronischem Alkoholismus und Diabetes mellitus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Barbara Brazier geb. Dawid
aus Kiel

1982

Dekan:	Professor Dr. K. Voigt
1. Berichterstatter:	Professor Dr. H. F. Frhr. v. Oldershausen
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. R. Fleischmann

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

REFO-DRUCK HANS VOGLER TÜBINGEN

In Dankbarkeit
meiner Mutter
gewidmet

An dieser Stelle ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. med. H.-F. Frhr. von Oldershausen für die Überlassung dieses Themas, das mir dadurch entgegengebrachte Vertrauen und für die wertvollen Anregungen zur Durchführung dieser Arbeit herzlich zu danken.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A	Einleitung	3
B	Fragestellung	7
C	Krankengut und Untersuchungsmethodik	9
D	Ergebnisse	15
E	Diskussion der Ergebnisse	39
F	Zusammenfassung	55
G	Literaturverzeichnis	57

A EINLEITUNG

In unserer heutigen westlichen Konsumgesellschaft sind die Fettstoffwechselstörungen und deren Folgeerscheinungen zu einem signifikanten Problemfaktor geworden. Diese Folgeerscheinungen zeigen sich primär in pathologischen Veränderungen der Gefäße, der Arteriosklerose. Arteriosklerotisch veränderte Gefäße teilen wir in Mikro- bzw. Makroangiopathien ein. Diese Veränderungen können sich an peripheren, cerebralen oder koronaren Gefäßen manifestieren.

Diese Studie soll bei chronischem Alkoholismus und Diabetes mellitus die Diagnostik und Bedeutung quantitativer Fettstoffwechselstörungen erläutern. Fettstoffwechselstörungen können alimentären oder genetisch bedingten Ursprungs sein. Man hat sich lange Zeit mit der Gesamtbestimmung des Cholesterins und Triglyzeride als Indikator einer Fettstoffwechselstörung in der Klinik zufrieden gegeben. Tatsächlich reichen diese Bestimmungen nicht mehr aus, um eine präzise Aussagekraft in Richtung eines vaskulären Geschehens, ihrer Prognose und Therapie zu erheben (Castelli et al. 1977, Wieland 1978, Seidel 1979 und Stössel 1980). Da die Messung der Gesamtkonzentrationen keine verlässliche Auskunft gibt, in welcher Form die Plasmalipide vorliegen, ist man zu einer Analyse von definierten Lipoproteineinheiten und deren Stoffwechselregulationen übergegangen.

Typendifferenzierung: Die Hyperlipoproteinämien werden nach Frederickson phänomenologisch eingeteilt in Typen von I bis V. Statistisch wurden folgende Mittelwerte erhoben:

Typ I	-	sehr selten
Typ IIa	-	ca. 10 %
Typ IIb	-	ca. 15 %
Typ III	-	< 5 %
Typ IV	-	> 70 %
Typ V	-	5 %

Die Struktur der Lipoproterine setzt sich aus zwei Komponenten zusammen: 1. dem Apoprotein (A,B,C,D oder E) und 2. dem Lipidanteil (Cholesterin, Neutralfett und Phospholipid). Es werden vier Fraktionen unterschieden und zwar je nach Lipidanteil:

1. High Density Lipoprotein = HDL = alpha Lipoprotein. Die alpha-Lipoproteine haben die höchste elektrophoretische Mobilität, eine hohe Dichte (d = 1.063 - 1.21 g/ml), einen hohen Protein-(ca. 50 %) und einen mittleren Cholesterinanteil (ca. 18 %). Der Triglyzeridanteil beträgt etwa 5 %, der Phospholipidanteil etwa 30 %.

2. Low Density Lipoprotein = LDL = beta Lipoprotein. Die beta-Lipoproteine wandern in die beta-Position. Sie haben eine mittlere Dichte (d = 1.019 - 1.063 g/ml), und eine kleine elektrophoretische Mobilität. Der Cholesterinanteil beträgt 65 %, der Protein- 20 %, der Triglyzerid- 10 % und der Phospholipidanteil 25 %.

3. Very Low Density Lipoprotein = VLDL = prae - beta-Lipoprotein. Die prae - beta-Lipoproteine haben eine mittlere elektrophoretische Mobilität und eine Dichte kleiner als d = 1.006 g/ml). In der Elektrophorese wandern sie in die prae - beta-Postition.

4. Chylomikronen.

Die quantitativen Unterschiede dieser vier Fraktionen bestehen darin, daß die LDL-Fraktion Apoprotein B als Eiweißkomponente hat und vor allem Cholesterin transportiert. HDL besteht zur Hälfte aus Protein, besonders Apoprotein A. Die VLDL-Fraktion und Chylomikronen stellen bezüglich ihrer Apoproteinzusammensetzung heterogene Makrokomplexe dar. Unter den Proteinen und Lipidbestandteilen besteht ein ständiger dynamischer Austausch, der von der Nahrungsaufnahme und tageszeitlichen Rhythmen abhängt (Seidel 1979, Mertz 1979 und Wieland 1978).

Die Lipoproteine werden entweder in der Mukosazelle des Dünndarms oder in den Hepatozyten gebildet. LDL und HDL entstehen aus dem VLDL, welches in der Leber produziert wird. HDL und LDL haben in der Zelle unterschiedliche Rezeptoren. HDL fördert den Entzug von Cholesterin aus den Zellen (= vasoprotektiv) und LDL steigert die Cholesterinsynthese (= vasoagressiv oder atherogen).

Kommt es im Organismus zu einer Fettstoffwechselstörung, so findet eine Lockerung der Verbindung der Endothelzellen mit dem darunterliegenden Bindegewebe (Lamina elastica) statt. Es entsteht ein Intimaoedem, und die sogenannte Intimabarriere ist durchbrochen. Jetzt dringen Lipoproteine verstärkt in die Gefäßwand zugleich mit glatten Muskelzellen ein, die in die Intima vordringen. Diese bilden Adhäsionen an der Gefäßwand mit Thombozyten, die eine Abdeckung der Läsion bewirken. Diese Läsion der Intima kann entweder durch einwandernde Endothelien aus der Peripherie behoben werden, oder es entwickelt sich ein fibrinöser Plaque aus umgewandelten glatten Muskelzellen zu Schaumzellen. Irreversibele Schäden treten auf wenn es zu Blutungen, Thrombenbildung und Verkalkungen kommt und zu Lumeneinengungen der Gefäße. Die ersten Phasen der Lipidablagerungen sind noch reversibel (sogenannte "fatty streaks"). Zusammengefaßt bedeutet dieses, daß in der Atherogenese die Gefäßwand die zentrale Bedeutung erhält durch

ungezügelte Proliferation und Cholesterinspeicherung der glatten Muskelzellen (Seidel 1978). Dieses Cholesterin stammt von den Plasmalipoproteinen.

Andere Risikofaktoren, die eine Arteriosklerose herbeiführen können sind: Hypertonie, Nikotinabusus, hohe Insulinkonzentrationen, Vitamin-C-Mangel, körperliche Inaktivität, Adipositas und psychischer Streß. Durch epidemiologische Studien und klinische Untersuchungen wurde gefunden, daß diese Risikofaktoren, wenn sie sich in einem Patienten summieren, in ihrer Wirkung nicht mehr addieren, sondern potenzieren (Berchtold et al. 1978, Seidel 1978 und Epstein et al. 1980).

B FRAGESTELLUNG

In der vorliegenden Studie soll geprüft werden, ob durch eine Lipoproteinanalyse im Blut von Kranken mit chronischem Alkoholismus oder Diabetes mellitus Praedispositionen für ein Gefäßleiden (Mikro- oder Makroangiopathien) zu erkennen sind. Es soll die prozentuale Verteilung der einzelnen Lipidfraktionen im Serum der Kranken verglichen und erörtert werden, wie sich diese Verteilung zu der Häufigkeit der festgestellten Angiopathien verhält. Castelli et al. (1978) wiesen z.B. in der Framingham-Studie nach, daß das HDL-Cholesterin und das LDL-Cholesterin signifikante Aussagen über koronare Risiken erkennen lassen.

Beim chronischen Alkoholismus wurde bisher immer angenommen, daß hinsichtlich der Epidemiologie der Angiopathien besonders das HDL als vasoprotektive Fraktion eine erhebliche Rolle spielt. Pathologisch anatomisch wurden wiederholt sklerosefreie Arterien gefunden (Wechsler 1981). Die Konsequenz wäre, daraus zu schließen, daß ein erhöhter Alkoholkonsum ein Schutzfaktor der Gefäße darstellt (Castelli et al. 1977 und Danielsson et al. 1978). Das Serum-HDL-Cholesterin kommt erhöht vor bei Athleten im körperlichen Training, bei Frauen, allgemein unter Östrogentherapie und einer familiären Anlage einr Hyper-alpha-Lipoproteinämie (Gordon et al. 1978, Kennedy et al. 1979 und Durrington 1980).

Es gilt nicht nur die Frage der Erhöhung der HDL-Fraktion bei den Alkoholkranken zu klären, sondern auch im Gegensatz zu dieser ob die in der Literatur angegebenen gehäuften Angiopathien der Diabetiker mit niedrigen LDH-Fraktionen, sich während einer Verlaufskontrolle ändern (Lopes-Virella 1977, Wieland 1978, Kennedy et al. 1979 und Wechsler et al. 1981).

Erhöhte Triglyzerid- und Cholesterinspiegel sind nur ein oberflächliches Zeichen für Störungen im Lipoproteinstoffwechsel (Castelli et al. 1977 und Mertz 1979). So soll mit Hilfe der Lipoproteinanalytik präzisere Information gegeben werden, die zu einer gezielteren Therapie im Hinblick auf die Arteriosklerose beitragen könnte.

Der Arteriosklerosеindex wird als ein weiteres Hilfsmittel zur prognostischen Beurteilung von Gefäßleiden angesehen (Castelli 1977), er stellt das Verhältnis von beta-Lipoproteinen (LDL) zu alpha-Lipoproteinen (HDL) dar. Durch die unterschiedlichen Eigenschaften der LDL- und HDL-Fraktionen bezüglich vaskulärer Erkrankungen läßt sich durch eine Veränderung der Verteilung dieser beiden Fraktionen mit Hilfe der Lipoproteinelektrophorese Praedispositionen mit therapeutischen Konzequenzen ziehen.

Der LDL-Cholesterin/HDL-Cholesterinindex ist ein zusätzliches aussagekräftiges Hilfsmittel zur Prognose und Therapie von Angiopathien.

C KRANKENGUT UND UNTERSUCHUNGSMETHODIK

Die Daten der vorliegenden Studie wurden von 60 Patienten mit Diabetes mellitus (34 Frauen = 57 % und 26 Männer = 43 %) und 38 chronischen Alkoholkranken (27 Männer = 71 % und 11 Frauen = 29 %) entnommen. Diese befanden sind in der Zeit von Januar 1981 bis August 1981 in stationärer Behandlung der Medizinischen Klink I des Städtischen Krankenhauses Friedrichshafen.

Zur lipoproteinanalytischen Verlaufskontrolle wurde den Patienten morgens nach mindestens 12 Stunden Nahrungskarenz je dreimal im Abstand von 7 Tagen 5 ml Venenblut entnommen. Keiner der Patienten erhielt lipidsenkende Arzneimittel.

Zusammensetzung des Krankengutes: I. Diabetes mellitus. Von den 60 Diabetikern war ein jugendlicher Insulinpflichtiger Diabetes mellitus (Typ I), die anderen 59 Kranken gehörten wahrscheinlich zum Typ II, davon waren 8 nur diätetisch eingestellt, 24 bekamen orale Antidiabetika und 27 waren sekundär Insulinpflichtig. Die Diät der Patienten entsprach dem Schweregrad ihres Diabetes und wurde nach der Menge der täglich verabreichten Kohlehydrate (120 - 150 - 200 KH) unterteilt.

II. Chronischer Alkoholismus. Die dieser Gruppe zugehörigen Patienten gaben einen anamnestisch gesicherten Alkoholabusus zwischen 2 und 20 Jahren an. In 74 % dieser Kranken erfolgte die stationäre Einweisung auf Grund eines Prädelirs, in 16 % wegen Entzugssymptomen oder sekundär durch den Alkoholabusus entstandenen Organkomplikationen. Bioptisch wurden bei 9 männlichen und 4 weiblichen Kranken eine Zirrhose, bei 6 männlichen und 2 weiblichen Patienten eine Fettleber gesichert. Während des Klinikaufenthaltes erhielten diese Kranken eine Normalkost (Basisdiät).

Tabelle 1: Altersverteilung des Patientengutes

	CHRONISCHER ALKOHOLISMUS (n=38)				DIABETES MELLITUS (n=60)			
Patienten	Anzahl		Prozent		Anzahl		Prozent	
	m	w	m	w	m	w	m	w
unter 30 Jahre	3	1	11	9	1	-	4	-
zwischen 30 und 50 Jahre	4	8	15	73	6	3	23	9
zwischen 50 und 70 Jahre	19	2	71	18	8	21	31	62
über 70 Jahre	1	-	4	-	11	10	42	29
insgesamt	27	11	100	100	26	34	100	100

Aus der Tabelle 1 ist ersichtlich, daß die Mehrzahl (über 70 %) der männlichen Alkoholkranken zwischen 50 und 70 Jahren, die weiblichen Kranken zwischen 30 und 50 Jahren alt waren. Die Kranken mit einem Diabetes mellitus waren im Durchschnitt älter. 42 % der männlichen Patienten mit einem Diabetes mellitus wiesen ein Alter von über 70 Jahren auf, 62 % der weiblichen Kranken waren zwischen 50 und 70 Jahre alt.

Trotz statistischer Bedenken wegen der geringen Zahlen der Probanden an untersuchten Diabetikern und Gewohnheitstrinkern wurden aus Übersichtsgründen in den Tabellen und Legenden die Angaben in Prozentzahlen angeführt.

Tabelle 2: Begleitende Krankheiten beim chronischen Alkoholismus und Diabetes mellitus

Patienten	CHRONISCHER ALKOHOLISMUS (n=38)				DIABETES MELLITUS (n=60)			
	Anzahl 27 m	11 w	Prozent m	w	Anzahl 26 m	34 w	Prozent m	w
1. Hypertonie	2	3	7	27	11	16	69	47
2. Hypotonie	6	8	22	73	-	1	-	3
3. Adipositas	1	2	4	18	8	21	50	62
4. Mikroangiopathien	2	1	7	9	11	18	69	53
5. Makroangiopathien	3	1	11	9	14	17	88	50
6. Dermatologische Erkrankungen	2	-	7	-	6	12	38	35
7. Chronische Bronchitis	9	3	33	27	6	5	55	15
8. Pneumonie	2	-	7	-	-	-	-	-
9. Ulkus duodeni	4	3	15	27	2	3	13	9
10. Gastritis	12	6	44	55	3	-	19	-
11. Colitis	-	2	-	18	-	-	-	-
12. Pankreatitis	4	2	15	18	4	2	25	6
13. Zirrhose	9	4	33	36	3	2	19	6
14. Epilepsie	4	3	15	27	-	-	-	-
15. Anämie	3	1	12	9	4	5	25	15
16. Pyelonephritis	2	1	7	9	2	2	13	6
17. Polyneuropathie	3	1	11	9	1	-	6	-

Man erkennt aus dieser Tabelle 2, daß die chronischen Alkoholiker deutlicher zur Hypotonie (ausgeprägter bei weiblichen Patienten) und die Diabetiker zur Hypertonie neigten. Die Adipositas ist mit über 60 % bei den weiblichen Diabetes Patienten vertreten. Die Mikroangiopathien, besonders die Retinopathie als spezifisch diabetische Veränderung der kapillären Basalmembran (entstanden durch eine langjährige schlechte Stoffwechselführung) war in unserem Patientengut bei den Diabetikerinnen mit 53 % und bei den männlichen Patienten mit fast 69 % vorhanden. Die Mikroangiopathien betrugen bei den chronischen Alkoholikern ca. 9 %.

Bei den Makroangiopathien (wie arterielle Verschlußkrankheiten, Arteriosklerosen der Hirngefäße, Herzinfarkte) liegen bei den männlichen Diabetespatienten mit 88 % sehr hoch. Bei den weiblichen Diabetes Kranken betrugen die Makroangiopathien 50 %. Zwischen 9 % und 11 % war der Anteil der Makroangiopathien der Gewohnheitstrinker.

Pulmonale Erkrankungen, Pankreatiden und Nierenerkrankungen kamen gehäufter in der Gruppe der Diabetes mellitus Patienten vor. Gastritiden, Lebererkrankungen, Epilepsien und Polyneuropathien konnten häufiger in der Gruppe der Gewohnheitstrinker beobachtet werden.

Hinzugefügt sei, daß in diesem Patientengut kein Patient mit einem "Zieve Syndrom" (Fettleber, Cholestase, Ikterus) enthalten ist.

Tabelle 3: Verteilung von Mikro- und Makroangiopathien beim chronischen Alkoholismus und Diabetes mellitus

	CHRONISCHER ALKOHOLISMUS (n=38)		DIABETES MELLITUS (n=60)	
	m	w	m	w
MIKROANGIOPATHIEN				
a. Retinopathien	1	-	5	4
b. Nephropathien	1	1	1	2
c. diabetisches Gangrän	-	-	2	4
MAKROANGIOPATHIEN				
a. Herzinfarkte	1	1	3	6
b. Arteriosklerose der Hirngefäße	1	-	1	4
c. periphere Gefäßkomplikationen	1	-	2	3

Aus Tabelle 3 ist zu erkennen, daß die Mikroangiopathien deutlich häufiger bei den Diabetikern vorkommen. Das diabetische Gangrän trat bei den weiblichen Patienten öfter auf, während die Retinopathie vermehrt bei den männlichen Patienten in Erscheinung trat. Herzinfarkte und Arteriosklerosen der Hirngefäße überwogen bei den Diabetikern und zwar bei den weiblichen Patienten. Überraschend war der niedrige Prozentsatz der Arteriosklerosen der Hirngefäße bei chronischem Alkoholismus.

Untersuchungsmethodik: Die quantitative Bestimmung der Plasmaproteine wurde durchgeführt mit dem Elektrophorese-System Rapidophor der Firma Immuno-Diagnostika (Heidelberg).

Getrennt wurden die Lipoproteine in diesem System mit Hilfe eines albuminhaltigen Agarmediums auf elektrophoretischem Wege. Durch chemische Präzipitation mit Polyanionen erfolgte die Darstellung der einzelnen Lipoproteinfraktionen. Die Lipoproteinbanden sind danach deutlich zu erkennen und die einzelnen Lipoproteine vollständig ausgefällt. Zur Präzisionskontrolle der quantitativen Lipoproteinelektrophorese wurde ein lyophilisiertes Normalserum humaner Herkunft benutzt.

Die quantitative Auswertung erfolgte durch ein Densiometer von Bender und Hobein. Diese hier in Relativ Prozent ermittelten HDL-, VLDL- und LDL-Fraktionen wurden anschliessend mit Angaben der individuellen Gesamtcholesterin- und Triglyzeridwerte, welche mit Hilfe eines Enzymfarbtestes bzw. vollenzymatisch im U-V Test ermittelt wurden, in die einzelnen Lipoproteinfraktionen (in mg/dl), Lipoproteincholesterinfraktionen (in mg/dl), den Arterioskleroseindex (LDL/HDL) und dem LDL-Cholesterin/HDL-Cholesterin Index umgerechnet.

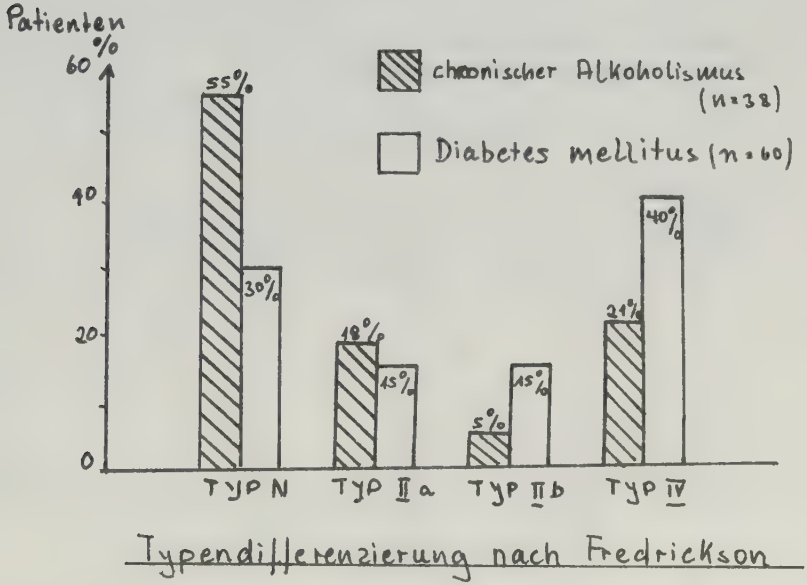
Die Auswertung erfolgte durch Multiplikation der konstanten Cholesterinanteile der einzelnen Lipoproteine und empirisch ermittelten Faktoren, die sich aus den densiometrisch bestimmten Flächenintegralen und Lipoproteinkonzentrationen zusammensetzten. Außerdem stand ein programmierter Tischrechner (Texas Instrument 59 mit Drucker) zur Verfügung, der die Indices und einzelnen Umrechnungen ermittelte.

D ERGEBNISSE

1. Typendifferenzierung

In unserem Patientengut fand sich folgende Typenaufteilung:

Tabelle 4: Typendifferenzierung nach Fredrickson

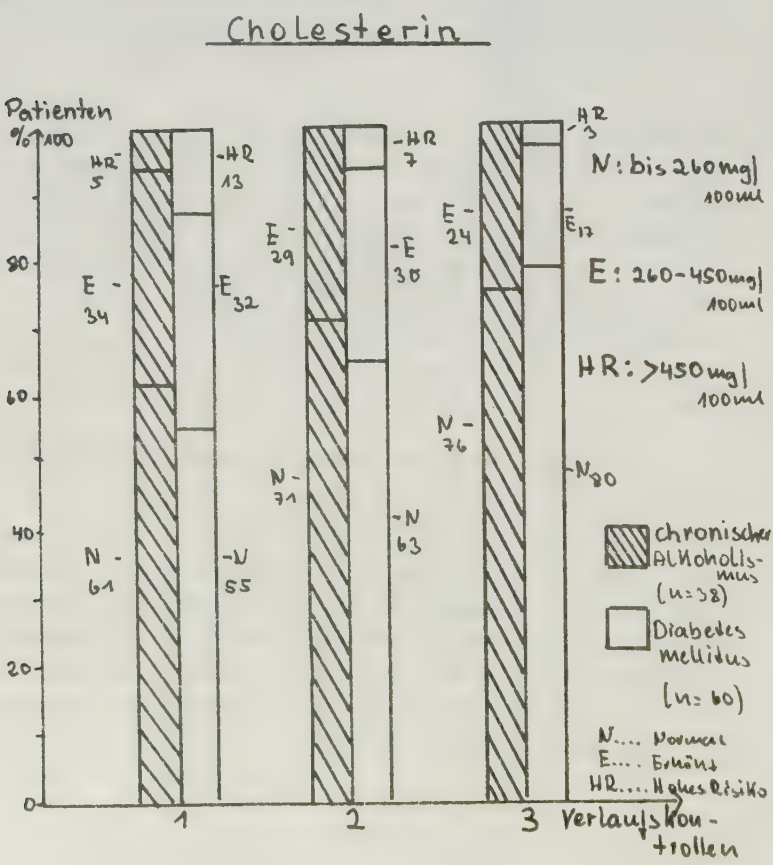


Diese Tabelle 4 zeigt, daß in dem Patientengut weder ein Typ I oder Typ III noch ein Typ V vorhanden waren. Auffallend ist, daß die Diabetikergruppe einen höheren Anteil an Typ IV (Diabetes mellitus: 40 %, chronischer Alkoholismud: 21 %) und Typ IIb (Diabetes mellitus: 15 %, chronischer Alkoholismus: 5 %) aufwies.

2. Gesamtcholesterinwerte

Als oberen Grenzwert des Gesamtcholeterins wurde ein Serumspiegel von 260 mg / 100 ml angesehen. Mäßig erhöhte Werte lagen zwischen 260 mg und 450 mg / 100 ml. Stark erhöhte Werte über 450 mg / 100 ml wurden dem "Hohem Risikobereich" zugerechnet.

Tabelle 5: Gesamtcholesterin bei chronischem Alkoholismus und Diabetes mellitus

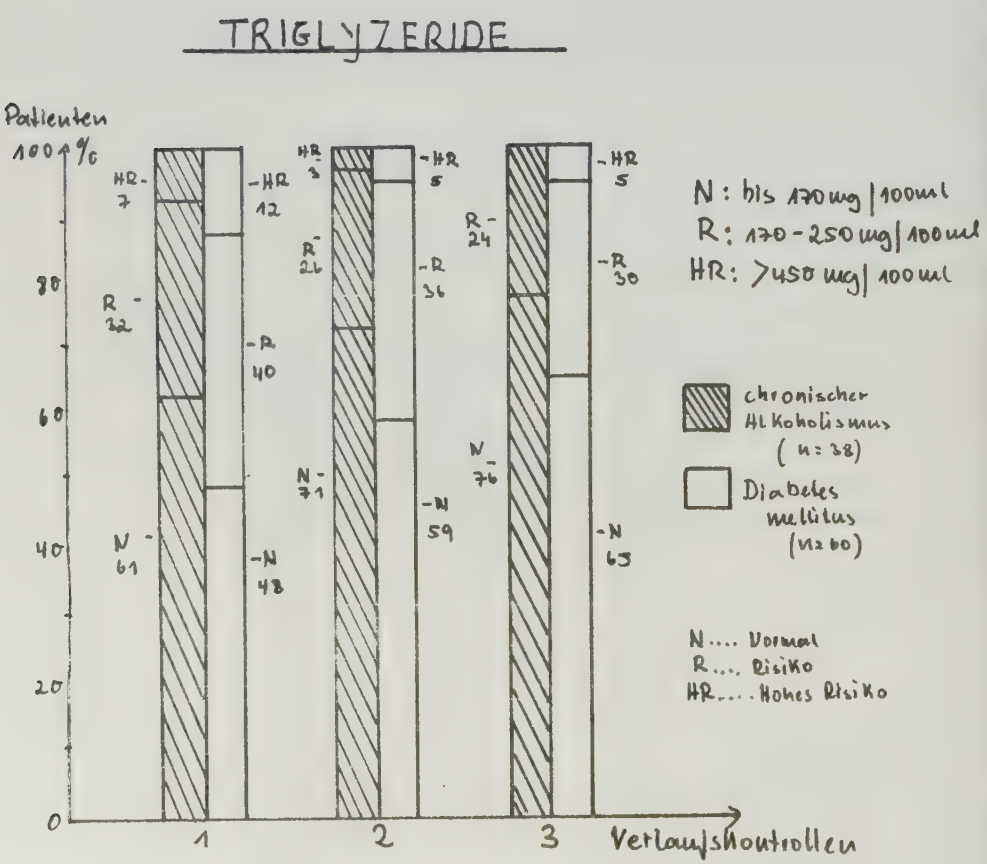


Die Verlaufskontrollen der Tabelle 5 weisen bei 13 von 38 Alkoholkranken (34 %) erhöhte Werte auf, wovon 9 (24 %) auch nach 2 Wochen noch deutlich erhöhte Cholesterinwerte aufweisen. Dagegen hatten nur 2 der 38 Patienten Cholesterinwerte im "Risikobereich", die sich nach 2 Wochen völlig normalisiert hatten. Im Vergleich zeigen die Diabetiker eine langsamere Normalisierung der mäßig und stark erhöhten pathologischen Cholesterinwerte.

3. Triglyzeride

Zum Normbereich der Triglyzeride im Serum wurden Werte bis 170 mg/100 ml gerechnet. Als mäßig erhöhte ("Risiko") Werte galten Triglyzeridspiegel bis 250 mg/100 ml. Stark erhöhte Werte über 450 mg/100 ml wurden dem "Hohem Risikobereich" zugeordnet.

Tabelle 6: Triglyzeride bei chronischem Alkoholismus und Diabetes mellitus

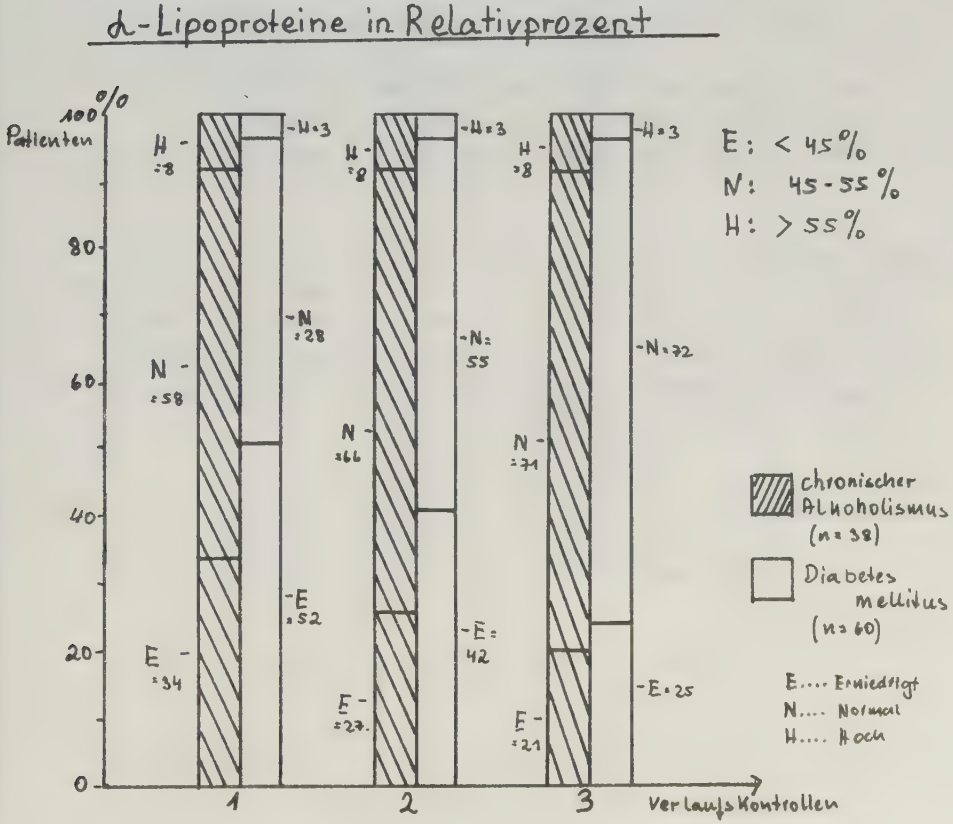


Die Tabelle 6 zeigt, daß die Diabetiker im Vergleich zu den Gewohnheitstrinkern einen höheren Anteil Triglyzeridwerte im mäßig erhöhten und stark erhöhten Bereich aufweisen, der auch nach 2 Wochen noch festzustellen ist.

4. Alpha - Lipoproteine (HDL) in Relativprozent

Als Normwert der alpha - Lipoproteine gilt ein Anteil im Serum von 45 % - 55 % der gesamten Lipoproteine. Ein Anteil von unter 45 % der Lipoproteine wird als erniedrigt, von 55 % - 70 % als erhöht angesehen.

Tabelle 7: Alpha - Lipoproteine in Relativprozent bei chronischem Alkoholismus uns Diabetes mellitus



Die Tabelle 7 zeigt, daß mäßig erhöhte alpha - Lipoproteine im Serum bei 8 % der Gewohnheitstrinker und 3 % der Diabetiker zu erkennen waren, die während der gesamten stationären Beobachtung in konstanter Höhe nachweisbar waren.

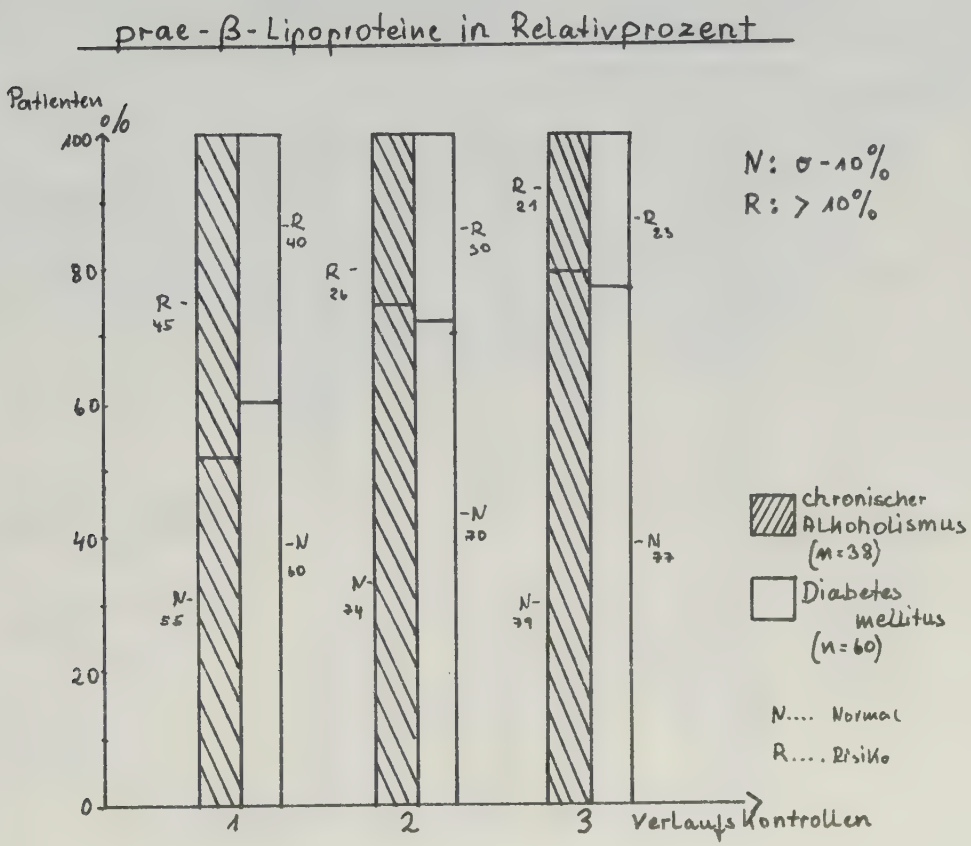
Erniedrigte alpha - Lipoproteine fanden sich seltener bei Gewohnheitstrinkern als bei Diabetiker, die auch eine verzögerte Normalisierung der alpha - Lipoproteine aufwiesen.

5. Prae - beta - Lipoproteine (VLDL) in Relativprozent

Als Normwert der prae - beta - Lipoproteine gilt ein Anteil im Serum von 0 % - 10 % der gesamten Lipoproteine, als mäßig erhöht, wenn dieser mehr als 10 % beträgt ("Risiko").

Die Tabelle 8 zeigt eine Ähnlichkeit in der Verteilung der Relativprozentanteile der prae - beta - Lipoproteine im Serum bei beiden Gruppen. Bei der Erstuntersuchung beträgt der Anteil im mäßig erhöhten Bereich bei den Diabetikern und den Gewohnheitstrinkern ca. 40 % und normalisiert sich unter der Therapie um etwa die Hälfte.

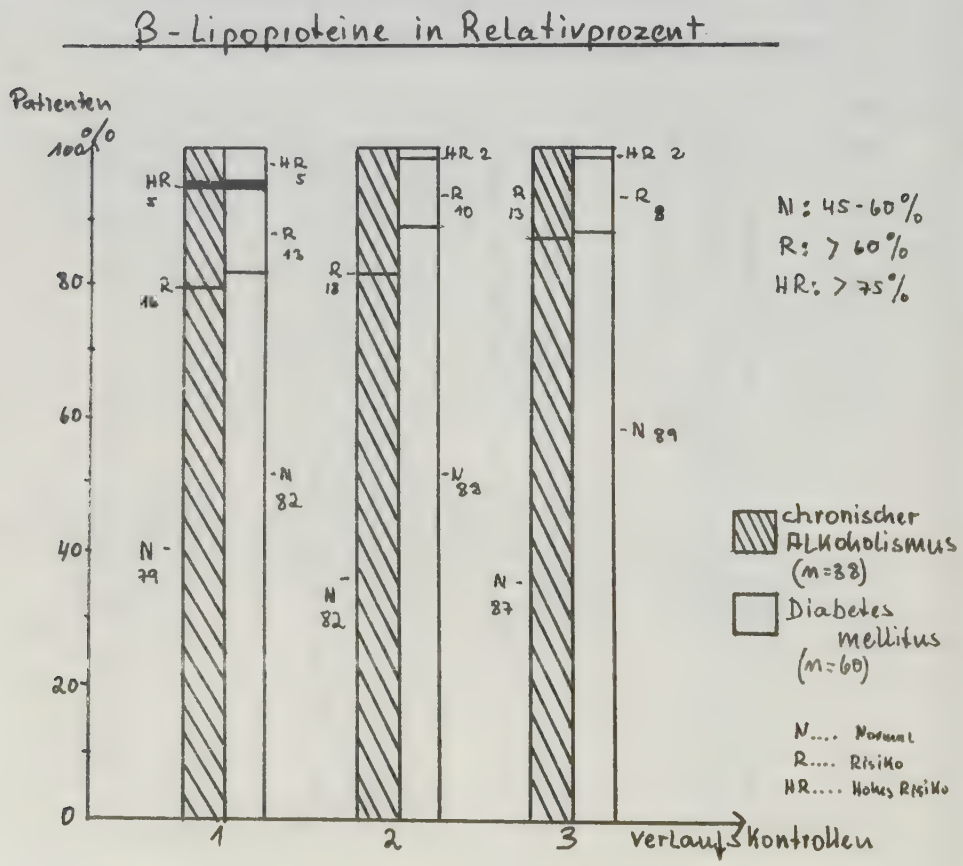
Tabelle 8: VLDL - Lipoproteine in Relativprozent bei chronischem Alkoholismus und Diabetes mellitus



6. Beta - Lipoproteine (LDL) in Relativprozent

Der beta - Lipoproteinanteil im Serum beträgt 45 % - 60 %. Ist dieser Anteil größer als 60 % wird er als mäßig erhöht ("Risiko") und über 75 % als stark erhöht ("Hohes Risiko") gewertet.

Tabelle 9: Beta - Lipoproteine in Relativprozent bei chronischem Alkoholismus und Diabetes mellitus



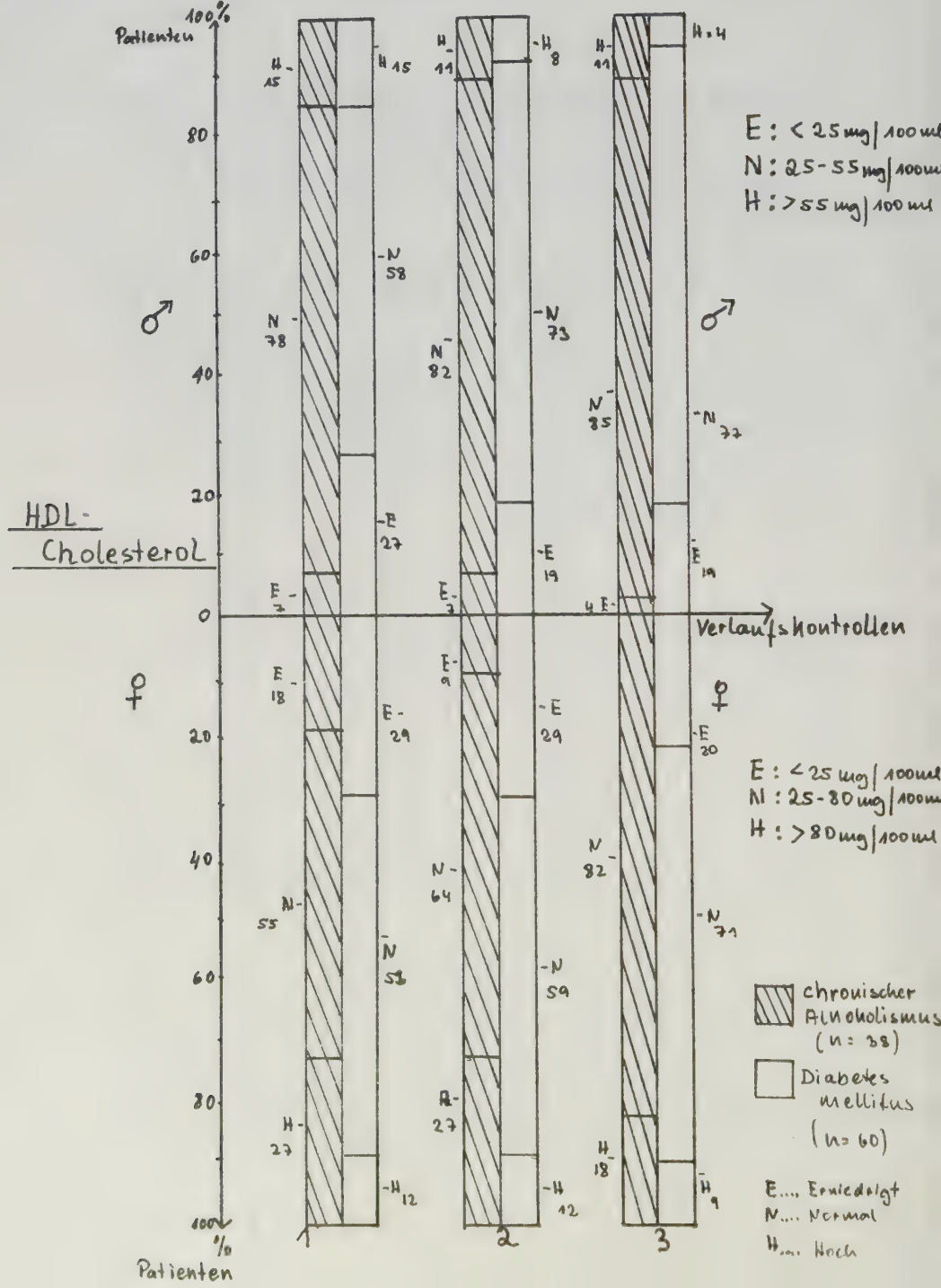
In der Tabelle 9 weisen die Gewohnheitstrinker und Diabetiker einen beta - Lipoproteinanteil im Serum im stark erhöhten Bereich von 5 % auf. Dieser zeigt ein schnelles Absinken zur Norm bei den Alkoholikern und langsameres bei den Diabetikern. Mäßig erhöhte beta - Lipoproteinanteile sind in beiden Gruppen etwa gleich häufig anzutreffen.

7. Alpha - Cholesterin (HDL-Cholesterin)

Zum Normbereich des HDL-Cholesterins im Serum werden Werte bei Männern von 25 - 55 mg/100 ml und bei Frauen von 25 - 80 mg/100 ml gerechnet. Werte des HDL-Cholesterins unter 25 mg/100 ml wurden als erniedrigt und Werte größer als 55 mg/100 ml bei Männern und größer als 80 ml/100 ml bei Frauen als mäßig erhöht angesehen.

Die Tabelle 10 zeigt, daß bei den Gewohnheitstrinkern im Vergleich zu den Diabetikern der Anteil im mäßig erhöhten Bereich des HDL-Cholesterins im Serum größer ist. Ein größerer Anteil von Diabetikern beiderlei Geschlechts weisen im Vergleich zu den Gewohnheitstrinkern niedrige Serumspiegel von HDL-Cholesterin auf.

Tabelle 10: HDL-Cholesterin bei chronischem Alkoholismus und Diabetes mellitus

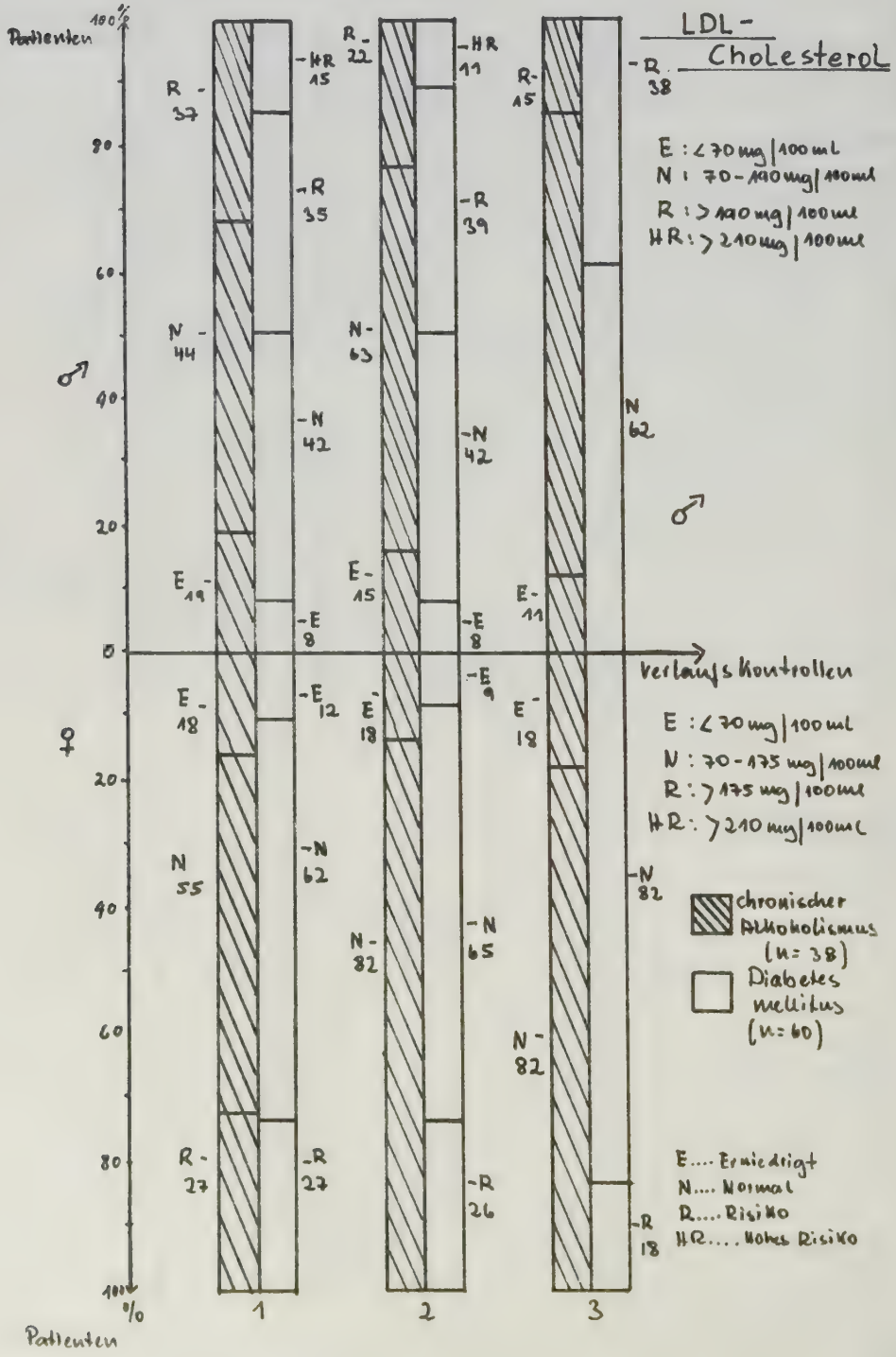


8. Beta - Cholesterin (LDL-Cholesterin)

Zum Normbereich des LDL-Cholesterins im Serum werden Werte bei Männern von 70 - 190 mg/100 ml und bei Frauen von 70 - 175 mg/100 ml gerechnet. Werte des LDL-Cholesterins unter 70 mg/100 ml wurden als erniedrigt und Werte bei Männern größer als 190 mg/100 ml und bei Frauen größer als 175 mg/100 ml als mäßig erhöht ("Risiko") angesehen. Stark erhöhte Werte über 210 mg/100 ml wurden dem "Hohem Risikobereich" zugeordnet.

Aus der Tabelle 11 ist zu ersehen, daß die Gewohnheitstrinker im Vergleich zu den Diabetikern mehr erniedrigte LDL-Cholesterinwerte im Serum aufweisen, die auch nach zwei Wochen wenig verändert sind. Die Diabetiker beiderlei Geschlechts weisen im Vergleich zu den Gewohnheitstrinkern einen größeren Anteil mäßig erhöhter Werte auf. Stark erhöhte LDL-Cholesterinwerte sind nur bei den männlichen Diabetikern bei der ersten und zweiten Untersuchung zu beobachten.

Tabelle 11: LDL-Cholesterin bei chronischem Alkoholismus und Diabetes mellitus

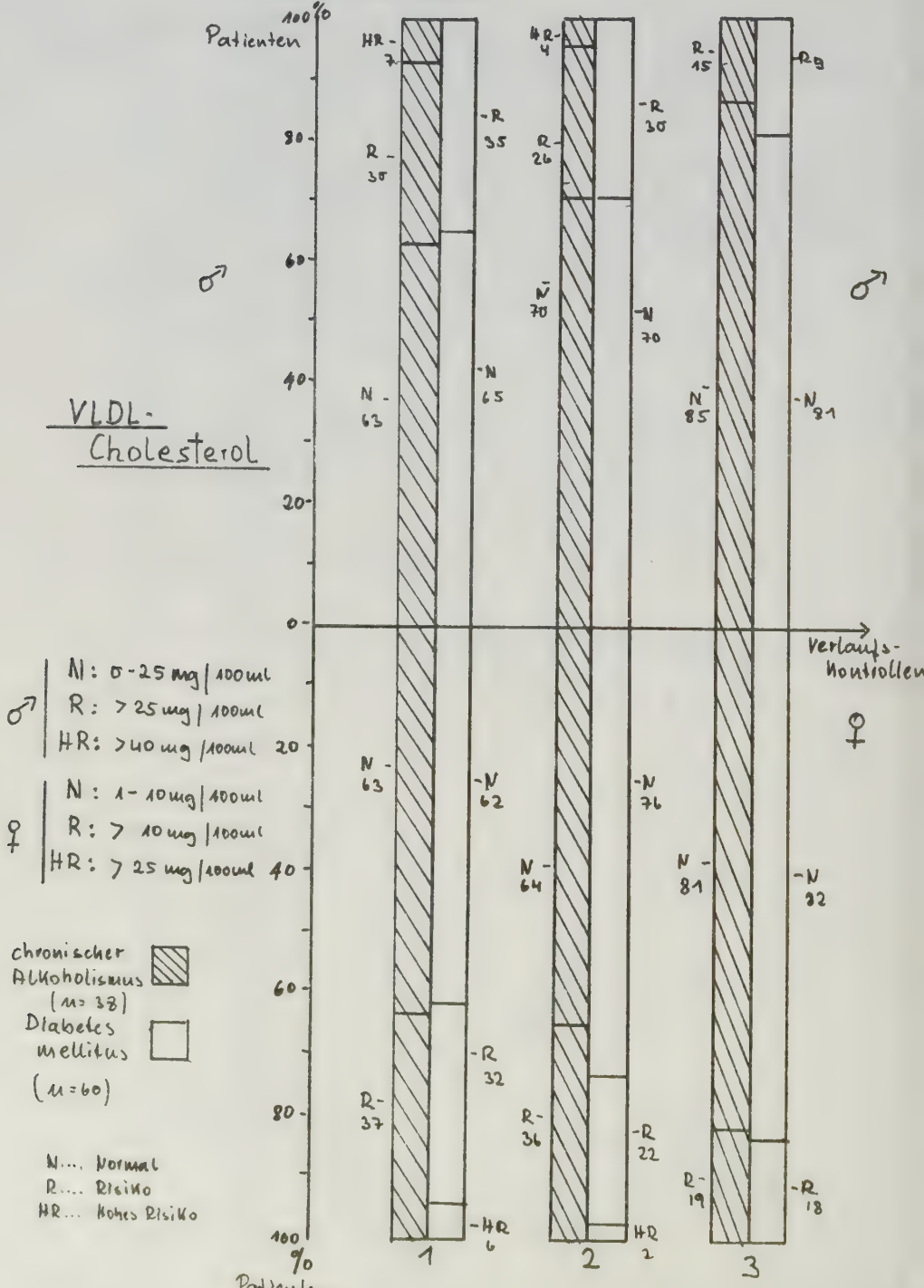


9. Prae - beta - Cholesterin (VLDL-Cholesterin)

Zum Normbereich des VLDL-Cholesterins im Serum werden Werte bei Männern von 0 - 25 mg/100 ml und bei Frauen von 0 - 10 mg/100 ml gerechnet. Als mäßig erhöhte ("Risiko") Werte gelten VLDL-Cholesterinspiegel bei Männern über 25 mg/100 ml und bei Frauen über 10 mg/100 ml. Stark erhöhte Werte über 40 mg/100 ml bei Männern und über 25 mg/100 ml bei Frauen werden dem "Hohem Risikobereich" zugeordnet.

Aus der Tabelle 12 ist zu entnehmen, daß sowohl in der Gruppe der Diabetiker als auch der Gewohnheitstrinker vermehrt mäßig erhöhte VLDL-Cholesterinwerte im Serum vorkommen, die sich nur langsam normalisieren. Die männlichen Alkoholiker und weiblichen Diabetiker weisen bei den ersten beiden Untersuchungen stark erhöhte VLDL-Cholesterinwerte im Serum auf.

Tabelle 12: VLDL-Cholesterin bei chronischem Alkoholismus und Diabetes mellitus

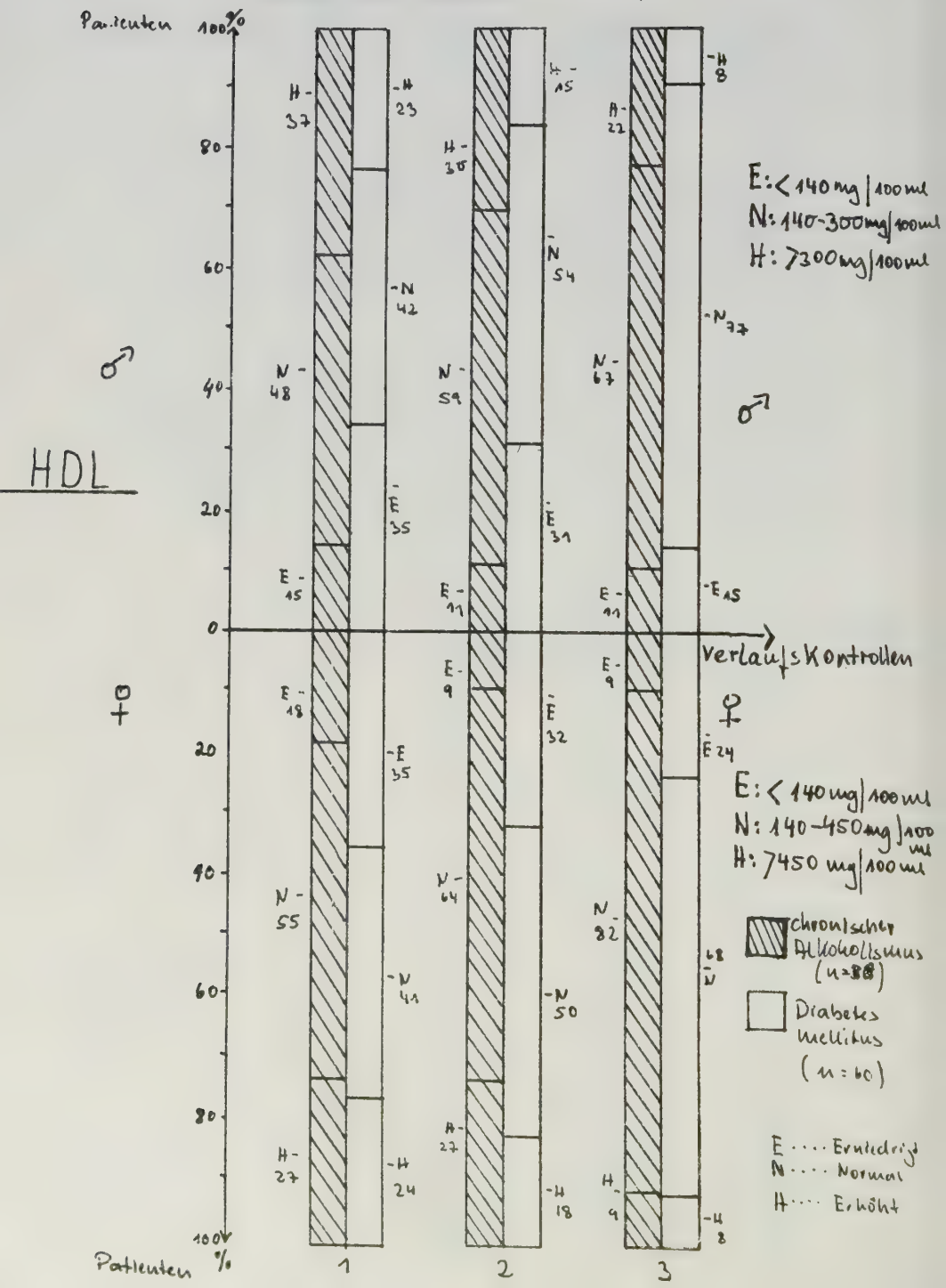


10. Alpha - Lipoproteine (HDL)

Zum Normbereich der alpha-Lipoproteine im Serum werden Werte bei Männern von 140 - 300 mg/100 ml und bei Frauen von 140 - 450 mg/100 ml gerechnet. Werte der alpha-Lipoproteine unter 140 mg/100 ml wurden als erniedrigt und Werte bei Männern über 300 mg/100 ml und bei Frauen über 450 mg/100 ml als mäßig erhöht angesehen.

Die Tabelle 13 zeigt, daß die Gewohnheitstrinker im Vergleich zu den Diabetikern (beiderlei Geschlechts) einen höheren Anteil an mäßig erhöhten alpha-Lipoprotein im Serum aufweisen. Erniedrigte alpha-Lipoproteine im Serum fanden sich seltener bei Gewohnheitstrinkern als Diabetiker, die auch eine verzögerte Normalisierung zeigten.

Tabelle 13: Alpha-Lipoproteine bei chronischem Alkoholismus und Diabetes mellitus

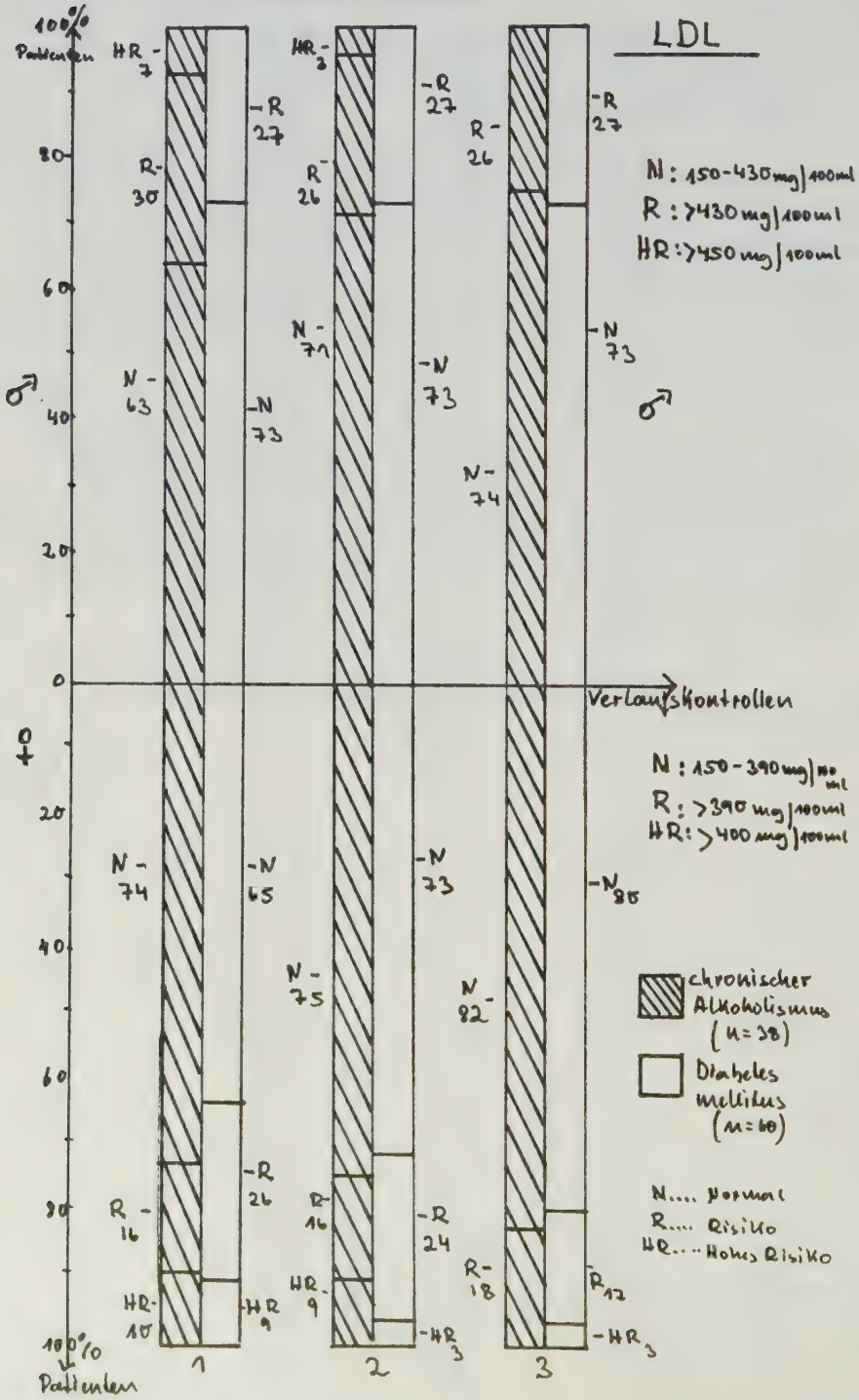


11. Beta - Lipoproteine (LDL)

Zum Normbereich der beta-Lipoproteine im Serum werden Werte bei Männern von 150 - 430 mg/100 ml und bei Frauen von 150 - 390 mg/100 ml gerechnet. Werte über 430 mg/100 ml bei Männern und 390 mg/100 ml bei Frauen wurden als mäßig erhöht ("Risiko") und stark erhöhte Werte über 450 mg/100 ml bei Männern und 400 mg/100 ml bei Frauen wurden dem "Hohem Risikobereich" zugeordnet.

In der Tabelle 14 weisen die Diabetiker im Vergleich zu den Gewohnheitstrinkern im allgemeinen einen höheren Anteil an mäßig erhöhten beta-Lipoproteinen im Serum auf. Stark erhöhte beta-Lipoproteinwerte sind bei den Gewohnheitstrinkern beiderlei Geschlechts bei der ersten und zweiten Untersuchung zu beobachten.

Tabelle 14: Beta-Lipoproteine bei chronischem Alkoholismus und Diabetes mellitus

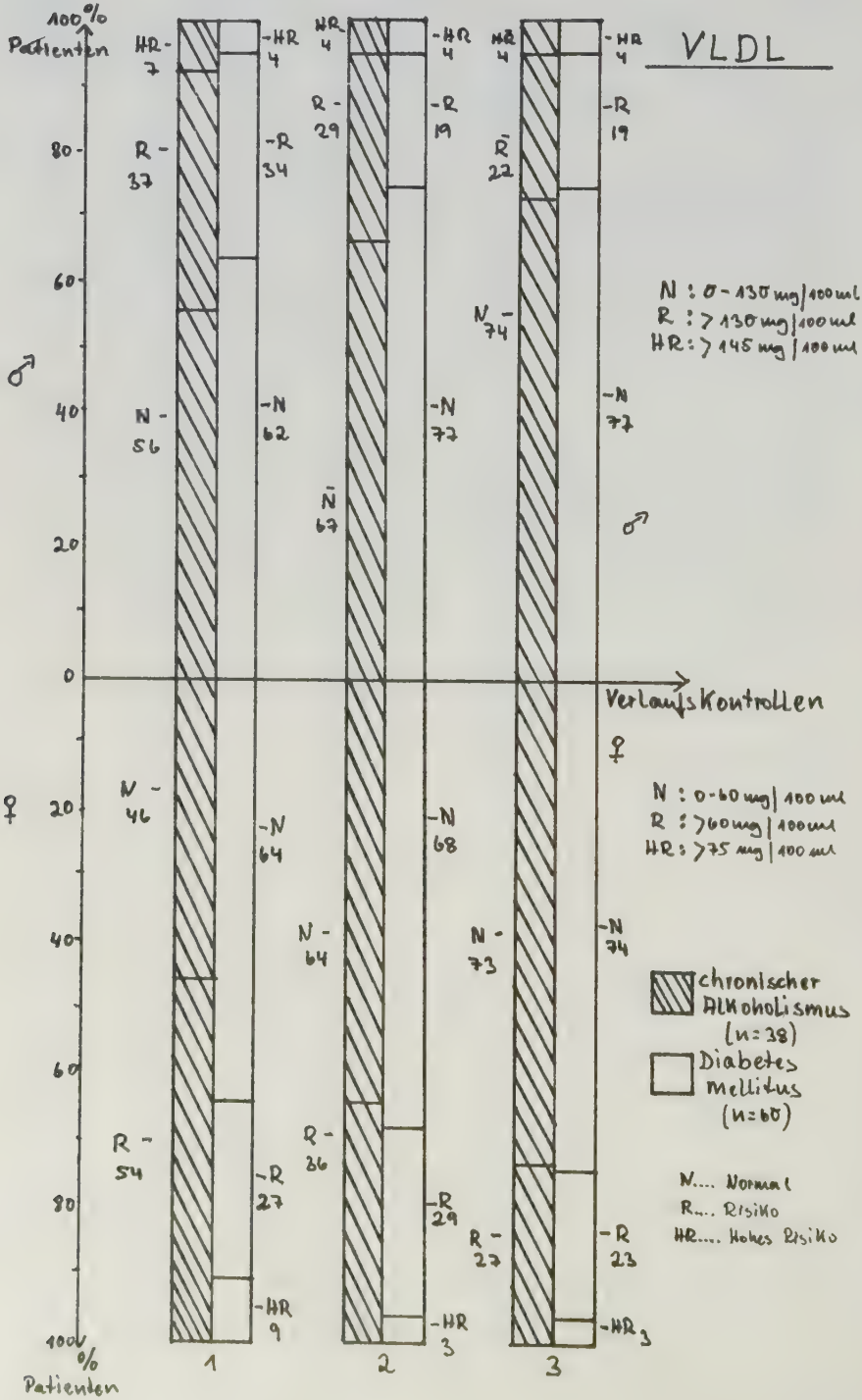


12. Prae - beta - Lipoproteine (VLDL)

Zum Normbereich der prae-beta-Lipoproteine im Serum werden Werte bei Männern von 0 - 130 mg/100 ml und bei Frauen von 0 - 60 mg/100 ml gerechnet. Werte über 130 mg/100 ml bei Männern und über 60 mg/100 ml bei Frauen wurden als mäßig erhöht ("Risiko") angenommen. Stark erhöhte Werte größer als 145 mg/100 ml bei Männern und über 75 mg/100 ml bei Frauen wurden dem "Hohem Risikobereich") zugeordnet.

In der Tabelle 15 weisen die Gewohnheitstrinker und Diabetiker einen gleichbleibend hohen Anteil (ca. 30 %) der mäßig erhöhten prae-beta-Lipoproteine im Serum auf. Stark erhöhte prae-beta-Lipoproteinwerte, die auch nach zwei Wochen noch festzustellen waren, fanden sich bei den männlichen Gewohnheitstrinkern und Diabetikern beiderlei Geschlechts.

Tabelle 15: Prae-beta-Lipoproteine bei chronischem Alkoholismus und Diabetes mellitus

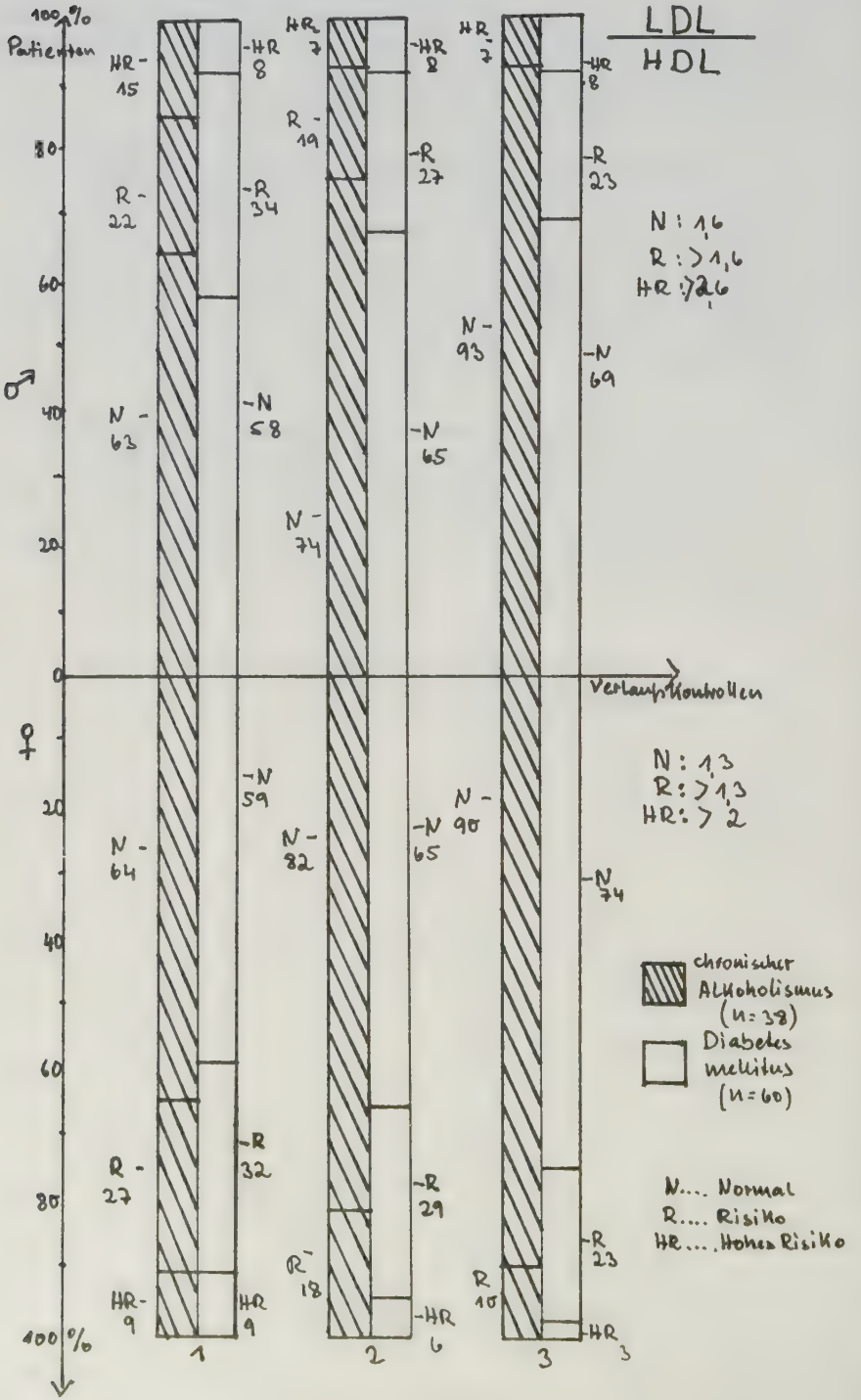


13. Arteriosklerosеindex (LDL/HDL)

Zum Normbereich des Arteriosklerosеindexes, der nach Castelli bestimmt wird, werden Werte bei Männern bis 1,6 und bei Frauen bis 1,3 angenommen. Werte über 1,6 bei Männern und 1,3 bei Frauen werden als mäßig erhöht ("Risiko") angesehen. Stark erhöhte Werte über 2,6 bei Männern und 2 bei Frauen wurden dem "Hohem Risikobereich" zugeordnet.

Die Tabelle 16 zeigt, daß mäßig und stark erhöhte Werte des Arteriosklerosеindexes gehäufter bei den Diabetikern im Vergleich zu den Gewohnheitstrinkern auftreten. Ca. 90 % der Gewohnheitstrinker und ca. 70 % der Diabetiker wiesen nach zwei Wochen einen im Normbereich liegenden Arteriosklerosеindex auf.

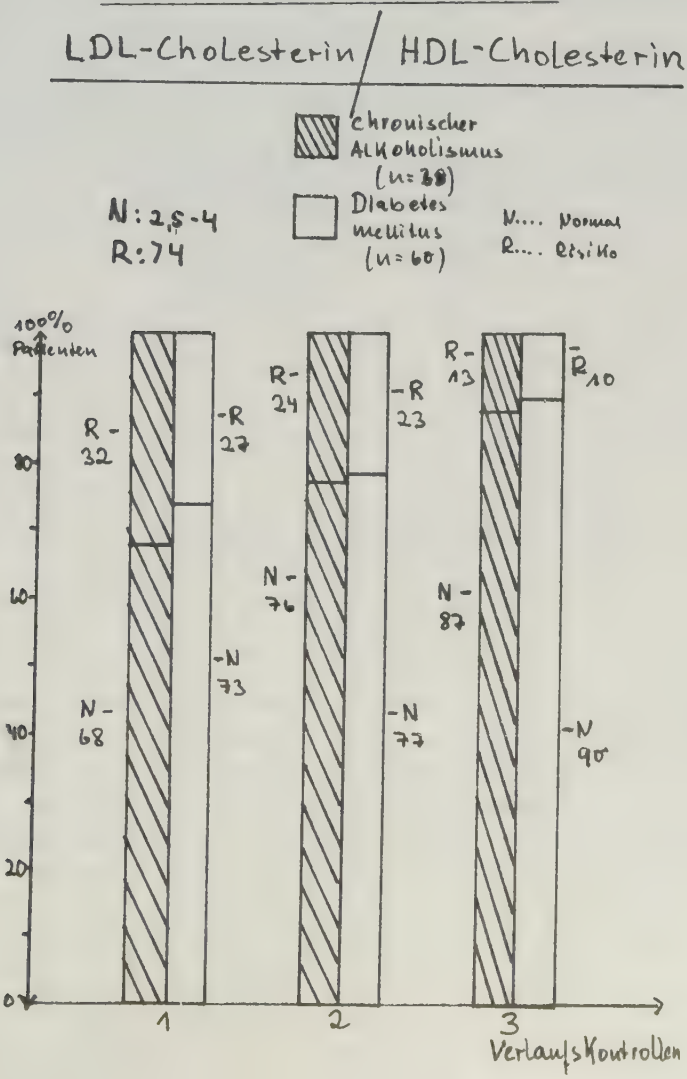
Tabelle 16: Arteriosklerosеindex bei chronischem Alkoholismus und Diabetes mellitus



14. LDL - Cholesterin/HDL - Cholesterin Index

Zum Normbereich des LDL-Cholesterin/HDL-Cholesterin Indexes werden Werte von 2,5 - 4 angenommen. Werte über 4 werden als erhöht ("Risiko") angesehen.

Tabelle 17: LDL-Cholesterin/HDL-Cholesterin bei chronischem Alkoholismus und Diabetes mellitus



Die Tabelle 17 zeigt, daß der Anteil an erhöhten Werten des LDL-Cholesterin/HDL-Cholesterin Index bei den Diabetikern im Vergleich zu den Gewohnheitstrinkern größer ist. Die Tendenz zur Normalisierung des Index unter der Therapie ist in beiden Krankheitsgruppen in gleichem Maße zu beobachten.

E DISKUSSION DER ERGEBNISSE

In der Erörterung sollen die in dem untersuchten Krankengut beobachteten Veränderungen der Lipoproteine, des Cholesterins und Triglyzeride im Serum verglichen werden mit dem bei diesem Krankengut festgestellten Angiopathien unter Berücksichtigung von Angaben im Schrifttum über das Auftreten von Störungen des Fettstoffwechsels bei Diabetes mellitus und chronischem Alkoholismus.

1. Differenzierung der Dyslipoproteinämien nach Fredrickson.

Tabelle 18: Nachweis von Dyslipoproteinämien in Beziehung zu nachgewiesenen Angiopathien

	CHRONISCHER ALKOHOLISMUS (n=38)				DIABETES MELLITUS (n=60)			
Typendifferenzierung	Normal	IIa	IIb	IV	Normal	IIa	IIb	IV
Patientenzahl	21	7	2	8	18	9	9	24
Mikroangiopathien	-	2	1	-	3	6	5	4
Makroangiopathien	-	2	1	1	3	3	4	9

Bei den untersuchten Kranken ließen sich die Typen IIa, IIb und IV nach Fredrickson als Zeichen einer Dyslipoproteinämie nachweisen. Die Tabelle 18 zeigt, daß sowohl die Mikro- wie auch die Makroangiopathien gehäuft bei Patienten mit Diabetes mellitus und chronischem Alkoholismus bei den Typen IIa und IIb vorkommen.

2. Serumcholesterin

In der Tabelle 5 zeigten die Diabetiker eine langsamere Normalisierung der mäßig und stark erhöhten Cholesterinwerte im Vergleich zu den Gewohnheitstrinkern, was auf eine nur kurzfristige Störung des Fettstoffwechsels bei Gewohnheitstrinkern (nach Alkoholentzug) hinweist.

Im Schrifttum finden sich über die Veränderungen des Serumcholesterins bei chronischem Alkoholismus unterschiedlicher Angaben. Wechsler et al. (1981) fanden bei Gewohnheitstrinkern meistens normale Cholesterinwerte und wiesen darauf hin, daß mäßiger oder exzessiver Alkoholkonsum keinen Einfluß auf das Serumcholesterin hat. Sie fanden Dyslipoproteinämien bei 27 % der Alkoholiker, was unseren Ergebnissen entspricht, wonach etwa 40 % der Gewohnheitstrinker mäßig bis stark erhöhte Cholesterinspiegel im Serum aufwiesen. Wechsler et al. (1981) führten dieses auf eine genetisch fixierte Störung des Lipidstoffwechsels zurück. Erst nach jahrelangem Alkoholabusus mit Auftreten einer Leberzirrhose sei dann ein Absinken der Cholesterinwerte zu beobachten.

Tabelle 19: Verhalten des Serumcholesterins in Beziehung zu nachgewiesenen Angiopathien.

	CHRONISCHER ALKOHOLISMUS (n=38)			DIABETES MELLITUS (n=60)		
Gesamtcholesterin	Normal	mäßig erhöht	stark erhöht	Normal	mäßig erhöht	stark erhöht
Patientenzahl	23	13	2	33	19	8
Mikroangiopathien	1	2	-	10	4	4
Makroangiopathien	1	2	1	12	6	1

Aus der Tabelle 19 ist zu entnehmen, daß Patienten mit einem erhöhten und einem sehr hohem Gesamtcholesteringehalt im Serum keine größere Zahl von Angiopathien aufweisen. Auch zeigt sich, daß Angiopathien bei Diabetikern und Gewohnheitstrinkern schon bei normalem Gesamtcholesterin angetroffen werden. Diese Befunde entsprechen auch den Ergebnissen der Framinghamstudie (Gordon et al. 1978) und den Befunden von Mertz et al. (1979).

Das Gesamtcholesterin ist nach Seidel (1979) nur dann ein aussagekräftiger Parameter für eine atherogene Wertigkeit, wenn es sich bei jeder Einzelperson aus konstanten Anteilen von LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und VLDL-Cholesterin zusammensetzt. Schwanken die einzelnen Fraktionen in ihren Zusammensetzungen, dann kann aus einer Cholesterinerhöhung keine aussagekräftige Prognose gezogen werden. Dieses bedeutet, daß bei einer Cholesterinerhöhung auch keine korrekte Entscheidung über die Notwendigkeit einer durch Diät oder medikamentöse Nebenwirkungen belastenden Therapie getroffen werden kann, weil diese Erhöhung sowohl durch die LDL (behandlungsbedürftig) als auch HDL (ohne Krankheitswert) verursacht sein kann. Das Ergebnis dieser Aussage wäre, daß eine Hypercholesterinämie prognostisch nicht immer negativ zu bewerten ist, da sie z. B. auch durch einen HDL-Cholesterinanstieg hervorgerufen sein kann. Ebenso kann sich hinter einer Normocholesterinämie ein ungünstiger Anstieg der LDL-Fraktion verbergen. Dieses konnten wir auch bei drei männlichen Diabetikern beobachten, die einen normalen Cholesterinspiegel aber hohe LDL-Cholesterinfraktionen hatten und an einer Makroangiopathie (zwei Coronarinfarkte, eine Arteriosklerose der Hirngefäße) litten.

Nach unseren Verlaufsbeobachtungen kann eine allmähliche Normalisierung der erhöhten Cholesterinwerte festgestellt werden, die bei den Gewohnheitstrinkern nach Alkoholabstinenz

racher unter der klinischen Behandlung einsetzte als bei den Diabetikern. Jedoch betrug die Senkung des Gesamtcholesterinspiegels nach der Behandlung bei den Gewohnheitstrinkern im Mittel nur 16 % gegenüber 25 % bei den Diabetikern.

3. Triglyzeride

Die Verlaufsuntersuchungen der Triglyzeridwerte im Serum wiesen bei den Diabetikern im allgemeinen einen höheren Anteil (50 %) an mäßig erhöhten und stark erhöhten Werten im Vergleich zu den Gewohnheitstrinkern (40 %) auf. Die Literaturangaben bezüglich einer pathologischen Triglyzeriderhöhung im Serum schwanken zwischen 8 % und 50 % bei den Gewohnheitstrinkern (Seidel 1979, Wechsler et al. 1981) und 12 % bis 48 % bei den Diabetikern (Gordon et al. 1978, Mertz et al. 1979, Durrington 1980)

Tabelle 20: Verhalten der Triglyzeride im Serum in Beziehung zu nachgewiesenen Angiopathien

	CHRONISCHER ALKOHOLISMUS (n=38)			DIABETES MELLITUS (n=60)		
Triglyzeride	Normal	erhöht	stark erhöht	Normal	erhöht	stark erhöht
Patientenzahl	23	12	3	29	24	7
Mikroangiopathien	1	2	-	4	10	4
Makroangiopathien	2	2	-	8	8	3

Aus der Tabelle 20 ist zu entnehmen, daß sowohl in der Gruppe der Gewohnheitstrinker als auch der Diabetiker Angiopa-

thien im normalen und erhöhten Triglyzeridbereich auftreten. Nur Kranke mit diabetischen Angiopathien wiesen stark erhöhte Neutralfette im Serum auf. Dagegen ließen sich stark erhöhte Triglyzeride im Serum von Gewohnheitstrinkern mit Angiopathien nicht nachweisen.

Im Gegensatz zur häufiger beobachteten Normalisierung des Serumcholesterins unter der klinischen Behandlung war eine Verminderung der Triglyzeride während der Verlaufsbeobachtung über drei Wochen seltener anzutreffen.

4. HDL-Cholesterin

In unseren Untersuchungen konnte festgestellt werden, daß der Anteil an mäßig erhöhten Werten des HDL-Cholesterins im Serum bei den Gewohnheitstrinkern höher war als bei Diabetikern. Dagegen wiesen Diabetiker beiderlei Geschlechts häufiger erniedrigte HDL-Cholesterinwerte im Serum auf.

Reckless et al. (1978) und Kennedy et al. (1979) stellten ebenfalls auffallend häufig niedrige Spiegel an HDL-Cholesterin bei Diabetikern fest. Durrington (1980) fand erhöhte HDL-Cholesterinwerte nur bei Kranken mit insulinpflichtigem Diabetes während Diabetiker, die nicht mit Insulin sondern diätetisch behandelt wurden, einen normalen Anteil an HDL-Cholesterin im Serum aufwiesen.

Calvert et al. (1978) haben vorwiegend erniedrigte HDL-Cholesterinwerte bei Diabetikern beobachtet, die auffallend niedrige Nüchternblutzucherwerte aufwiesen, mit Sulfonylharnstoffen behandelt wurden oder allein diätetisch eingestellt waren.

Von den 28 insulinpflichtigen Patienten unseres Krankengutes hatten 12 erniedrigte, 10 normale und 6 mäßig erhöhte HDL-Cholesterinwerte im Serum. Von den 24 mit Sulfonylharnstoffen

behandelten Patienten und den 8 allein diätetisch eingestellten Diabetikern, hatten 5 erniedrigte, 25 normale und 2 mäßig erhöhte HDL-Cholesterinwerte im Serum.

Unter der dreiwöchigen Verlaufsbeobachtung wurde keine deutliche Veränderung der mäßig erhöhten HDL-Cholesterinwerte bei beiden Krankheitsgruppen beobachtet, während eine verzögerte Normalisierung der erniedrigten HDL-Cholesterinwerte vor allem bei Diabetikern festzustellen war.

Bei einem Vergleich von 109 Diabetikern und 40 Normalpersonen wurden von Howard et al. (1979) ebenfalls öfters (31 %) niedrigere HDL-Cholesterinwerte im Serum der Diabetiker gefunden.

Ein niedriges HDL-Cholesterin ist nach Aussage der Framinghamstudie (Gordon et al. 1978) der größte "Coronare-Risiko-Indikator" von allen Lipoproteinfraktionen. Ist ein niedriger HDL-Cholesterinspiegel im Serum zusätzlich mit einer Adipositas verbunden, soll sich nach Castelli (1977) das coronare Risiko potenzieren.

Danielsson et al. (1978) stellten in einer Studie über männliche Gewohnheitstrinker höhere HDL-Cholesterinspiegel als bei Normalpersonen fest, und schlossen daraus, daß das HDL-Cholesterin in Verbindung mit der gamma-Glutamyltranspeptidase ein Indikator für einen chronischen Alkoholismus sei.

In unseren Untersuchungen wurden bei 15 % der männlichen und 27 % der weiblichen Gewohnheitstrinker erhöhte HDL-Cholesterinspiegel festgestellt.

Aus der Tabelle 21 ist zu entnehmen, daß Angiopathien vorwiegend bei beiden Patientengruppen mit einem erniedrigten

und normalen HDL-Cholesterinspiegel im Serum zu finden sind. Nach Angaben von Berchtold et al. (1978) und Zimmer et al. (1980) soll der HDL-Cholesterinspiegel im Serum einen direkten Einfluß auf Gefäßleiden haben. Je niedriger das HDL-Cholesterin im Serum ist, desto höher soll das Risiko für ein Gefäßleiden sein.

Tabelle 21: Verhalten des HDL-Cholesterins in Beziehung zu nachgewiesenen Angiopathien

	CHRONISCHER ALKOHOLISMUS (n=38)						DIABETES MELLITUS (n=60)					
HDL-Cholesterin	erniedrigt		Normal		erhöht		erniedrigt		Normal		erhöht	
	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w
Patientenzahl	2	2	21	6	4	3	7	10	15	20	4	4
Mikroangiopathien	2	-	-	1	-	-	4	4	3	4	1	2
Makroangiopathien	2	1	1	-	-	-	3	4	3	5	2	2

Auch nach unseren Untersuchungen wiesen Gewohnheitstrinker mit einem erhöhten HDL-Cholesterinspiegel im Serum keine Angiopathien auf was auf die postulierte vaseprotektive Wirkung dieser Fraktion hinweisen könnte.

Wechsler et al. (1980) konnten in einer Studie bei Gewohnheitstrinkern häufiger erhöhte HDL-Cholesterinwerte im Serum feststellen. Mit Hilfe von Coronarangiogrammen fanden diese Autoren in einer Untersuchungsreihe von Kranken mit Angina pectoris und Patienten nach einem Herzinfarkt eine auffallend geringe Zahl von chronischen Alkoholikern mit pathologischen Befunden.

In der Framinhamstudie (Gordon et al. 1978) wird berichtet, daß bei weiblichen Diabetikern niedrige HDL-Cholesterinspiegel im Serum mit einem hohen Coronarrisiko verbunden sind. Nach unseren Erhebungen fanden wir bei 10 weiblichen Diabetikern erniedrigte HDL-Cholesterinspiegel im Serum, wovon 4 eine Makroangiopathie aufwiesen.

Weibliche Diabetiker sind nach Gordon et al. (1978) einem höheren Gefäßrisiko ausgesetzt als männliche Diabetiker. Nach unseren Befunden wiesen 11 von 34 weiblichen und 8 von 26 männlichen Diabetikern eine Makroangiopathie auf.

Shephard et al. (1978) empfehlen, die Bestimmung des HDL-Cholesterins zur Kontrolle einer Hypercholesterinämie während der klinischen Behandlung.

Simpson et al. (1980) haben größere tageszeitliche Schwankungen des HDL-Cholesterinspiegels im Serum bei Diabetikern im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen beobachtet.

Weiterhin spielt offenbar das Lebensalter eine Rolle, da die HDL-Cholesterinfraktionen im Serum bei Kindern hoch sind und mit dem Alter abnehmen (Francis 1980). In unserem Krankengut waren die Diabetiker im Durchschnitt älter als die Gewohnheitstrinker.

Aus dem Vergleich der Tabellen 19 und 21 ergibt sich, daß Angiopathien häufiger bei Kranken mit erniedrigten und normalem HDL-Cholesterin nachgewiesen waren und aussagekräftiger als die Gesamtcholesterinwerte waren, da Angiopathien häufiger bei normalen, als mäßig oder stark erhöhte Cholesterinwerten im Serum festgestellt wurden.

5. LDL-Cholesterin

Während der dreiwöchigen Verlaufsuntersuchungen blieb das LDL-Cholesterin bei den Gewohnheitstrinkern meist erniedrigt, während sich bei den Diabetikern der Anteil an erhöhten LDL-Cholesterinwerten verringerte.

Tabelle 22: Verhalten des LDL-Cholesterins in Beziehung zu nachgewiesenen Angiopathien

	CHRONISCHER ALKOHOLISMUS (n=38)						DIABETES MELLITUS (n=60)					
LDL-Cholesterin	erniedrigt		Normal		erhöht		erniedrigt		Normal		erhöht	
	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w
Patientenzahl	5	2	12	6	10	3	2	4	11	21	13	9
Mikroangiopathien	-	-	-	-	2	1	-	-	3	4	6	5
Makroangiopathien	-	-	1	-	2	1	-	-	4	5	6	4

Der Tabelle 22 ist zu entnehmen, daß das Vorkommen von Angiopathien bei beiden Krankheitsgruppen ausnahmslos im Bereich mit normalen oder erhöhten Serumwerten des LDL-Cholesterins zu finden ist.

Roessner et al. (1979) stellten wie auch wir in unseren Befunden fest, daß die LDL-Cholesterinwerte im Serum bei Gewohnheitstrinkern häufiger im erniedrigten Bereich zu finden waren. Die Erklärung dafür sahen die Autoren in einer Störung der Lipidsynthese und im schlechten Ernährungszustand dieser Patienten.

Wechsler et al. (1981) vermuten, daß ein protektiver Effekt des Alkohols zu einer Erniedrigung des LDL-Cholesterins führen würde. Dagegen fand sich eine erniedrigte LDL-Cholesterinfraktion nur in etwa einem fünftel der von uns über drei Wochen untersuchten Gewohnheitstrinkern.

Verschiedene Arbeitsgruppen, wie u.a. Howard et al. (1979) und Reckless et al. (1978) berichten über erhöhte LDL-Cholesterinspiegel im Serum bei Diabetikern, die in direkter Beziehung zum Auftreten von Angiopathien standen, was unseren Befunden entspricht.

6. VLDL-Cholesterin

Sowohl in der Gruppe der Gewohnheitstrinker als auch der Diabetiker wurden vermehrt mäßig erhöhte VLDL-Cholesterinwerte im Serum festgestellt.

Tabelle 23: Verhalten des VLDL-Cholesterins in Beziehung zu nachgewiesenen Angiopathien

	CHRONISCHER ALKOHOLISMUS (n=38)						DIABETES MELLITUS (n=60)					
VLDL-Cholesterin	Normal		mäßig erhöht		stark erhöht		Normal		mäßig erhöht		stark erhöht	
	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w
Patientenzahl	17	7	8	4	2	-	17	21	9	11	-	2
Mikroangiopathien	-	-	1	1	1	-	4	6	4	4	-	-
Makroangiopathien	-	-	2	-	1	1	3	4	4	6	-	2

Aus der Tabelle 23 ist zu entnehmen, daß Angiopathien häufi-

ger bei Diabetikern mit einem normalen oder mäßig erhöhten VLDL-Cholesterinspiegel im Serum anzutreffen waren. Dagegen wurden bei Gewohnheitstrinkern Angiopathien nur bei Kranken mit mäßig oder stark erhöhten Serumwerten beobachtet.

Das gehäufte Auftreten von Angiopathien beider Gruppen im erhöhten VLDL-Cholesterinbereich könnte auf eine, von Seidel vermutete, "vasoagressive Eigenschaft" dieser Lipoproteinfraktion im erhöhten Bereich hinweisen.

7. (HDL) Alpha-Lipoproteine

In den Verlaufsbeobachtungen konnte festgestellt werden, daß Gewohnheitstrinker eher zu höheren Werten des HDL-Spiegels im Serum neigen als Diabetiker.

Tabelle 24: Verhalten der HDL bei Angiopathien

	CHRONISCHER ALKOHOLISMUS (n=38)						DIABETES MELLITUS (n=60)					
HDL	erniedrigt		Normal		erhöht		erniedrigt		Normal		erhöht	
	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w
Patientenzahl	4	2	13	6	10	3	9	12	11	14	6	8
Mikroangiopathien	1	1	1	-	-	-	3	5	3	4	-	3
Makroangiopathien	2	1	1	-	-	-	4	3	4	5	1	2

Aus der Tabelle 24 ist zu erkennen, daß Angiopathien häufiger bei beiden Patientengruppen mit einem erniedrigten und normalen HDL-Spiegel im Serum vorkommen.

Lopes Virella (1977) fand erniedrigte HDL-Spiegel im Serum bei 18 % - 28 % von Diabetikern. In unseren Untersuchungen ließen sich bei 30 % der Diabetiker erniedrigte HDL-Spiegel im Serum beobachten.

Howard et al. (1978), Seidel (1979) und Sabesin et al. (1980) nehmen als Ursache eine "vasoprotektive" Eigenschaft der HDL-Fraktion an und glauben, daß diese zur Verminderung der Cholesterinzufuhr der Apo-B tragenden Lipoproteine niedriger Dichte (LDL, VLDL) führt.

Wieland et al. (1979) konnten durch Modellexperimente auf zellulärer Ebene an Kulturen menschlicher Fibroblasten und glatter Muskelzellen zeigen, daß der Cholesteringehalt der Zellen wesentlich durch die Aktivität eines Apo-B Rezeptors reguliert wird.

Seidel (1979) bestätigte, daß die HDL-Fraktion im Serum eine entgegengesetzte biologische Wertigkeit zur LDL-Fraktion hat.

8. (LDL) Beta-Lipoproteine

Nach den Verlaufuntersuchungen konnte bei Diabetikern im Vergleich zu Gewohnheitstrinkern im allgemeinen ein größerer Anteil an erhöhten beta-Lipoproteinen im Serum festgestellt werden.

Der Tabelle 25 (Seite 51) ist zu entnehmen, daß sowohl bei den Gewohnheitstrinkern wie auch bei den Diabetikern mit Angiopathien die beta-Lipoproteine im Serum häufig erhöht sind.

Tabelle 25: Verhalten der LDL bei Angiopathien

	CHRONISCHER ALKOHOLISMUS (n=38)				DIABETES MELLITUS (n=60)			
LDL	Normal		erhöht		Normal		erhöht	
	m	w	m	w	m	w	m	w
Patientenzahl	17	8	10	3	18	22	8	12
Mikroangiopathien	1	-	1	1	3	5	5	5
Makroangiopathien	-	-	2	2	3	3	8	5

Castelli et al. (1977), Reckless et al. (1978), Howard et al. (1978) sowie Eppstein et al. (1980) haben bereits auf das Vorkommen von hohen LDL-Spiegeln im Serum bei Kranken mit Angiopathien aufmerksam gemacht.

Hiramatsu et al. (1981) haben in einer Studie über die Insulinbindungsaktivität an mononukleären Leukozyten über Veränderungen der Lipoproteine im Serum berichtet und gezeigt, daß ein negatives Verhältnis der Insulinbindungsaktivität und dem Anteil an LDL im Serum besteht. Die Autoren nahmen an, daß Insulinrezeptoren, LDL-Rezeptoren und Hyperlipoproteinämie für den Abfall der Insulinbindungsaktivität verantwortlich zu machen seien.

9. (VLDL) Prae-beta-Lipoproteine

Die Verlaufsbeobachtungen zeigen, daß die Gewohnheitstrinker und Diabetiker einen konstanten Anteil (etwa 30 %) an mäßig erhöhten prae-beta-Lipoproteinen im Serum aufwiesen. Darüber hinaus ließen sich bei männlichen Gewohnheitstrinkern und

Diabetikern beiderlei Geschlechts öfters auch stark erhöhte prae-beta-Lipoproteine nachweisen, die auch nach einem Krankenhausaufenthalt von 2 Wochen noch festzustellen waren.

Tabelle 26: Verhalten der VLDL bei Angiopathien

	CHRONISCHER ALKOHOLISMUS (n=38)						DIABETES MELLITUS (n=60)					
VLDL	Normal		mäßig erhöht		stark erhöht		Normal		mäßig erhöht		stark erhöht	
	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w
Patientenzahl	15	5	10	6	2	-	17	18	8	12	1	4
Mikroangiopathien	-	-	-	1	2	-	3	5	4	5	-	1
Makroangiopathien	-	-	2	1	1	-	4	2	3	6	1	3

Die Tabelle 26 zeigt, daß Angiopathien vermehrt bei beiden Patientengruppen mit einem mäßig erhöhten VLDL-Spiegel im Serum vorkommen. Dieses entspricht auch den Ergebnissen von Reckless et al. (1978) und Seidel (1979).

10. (LDL/HDL) Arteriosklerosеindex

Der Arteriosklerosеindex wird als ein weiteres Hilfsmittel zur prognostischen Beurteilung von Gefäßleiden angesehen (Castelli 1977). Nach unseren Verlaufuntersuchungen konnten bei den Diabetikern im Vergleich zu den Gewohnheitstrinkern ein größerer Anteil an mäßig erhöhten und stark erhöhten Werten des Arteriosklerosеindex festgestellt werden.

Tabelle 27: Verhalten des Arteriosklerosеindex bei Angiopathien

	CHRONISCHER ALKOHOLISMUS (n=38)						DIABETES MELLITUS (n=60)					
Arteriosklerose-index	Normal		mäßig erhöht		stark erhöht		Normal		mäßig erhöht		stark erhöht	
	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w
Patientenzahl	17	7	6	3	4	1	15	20	9	11	2	3
Mikroangiopathien	-	-	2	-	-	1	2	4	4	5	1	2
Makroangiopathien	-	-	2	1	1	-	4	5	4	4	1	1

Aus der Tabelle 27 ist zu ersehen, daß Patienten mit mäßig oder stark erhöhtem Arteriosklerosеindex auch eine größere Zahl von Angiopathien aufweisen. Dieses entspricht den Ergebnissen von Wieland et al. (1978) und Seidel (1979), die neben der LDL- und HDL-Konzentration bzw. dem Gesamtcholesterinspiegel im Serum dem Arteriosklerosеindex eine wesentliche Rolle in der Abschätzung eines Gefaßrisikos einräumen.

An Elektrocardiogrammen in dem von uns untersuchten Krankengut konnte gezeigt werden, daß hohe Werte des Arteriosklerosеindex im Serum mit Myocardveränderungen verbunden waren. Vier Gewohnheitstrinker und 31 Diabetiker wiesen neben einem pathologischen EKG mit Zeichen einer coronaren Durchblutungsstörung erhöhte Werte des Arteriosklerosеindex auf.

Bei einem Vergleich der Tabellen 19 und 27 (Korrelation von Angiopathien mit dem Gesamtcholesterin im Serum sowie dem "Arteriosklerosеindex") ergibt sich, daß Angiopathien beträchtlich häufiger im mäßig und stark erhöhten Bereich

des LDL/HDL-Quotienten festzustellen und aussagekräftiger als die Gesamtcholesterinwerte waren. Demgegenüber wurden bei Diabetikern Angiopathien häufiger bei normalen, als mäßig oder stark erhöhte Cholesterinwerten im Serum festgestellt.

Daraus ist abzuleiten, daß nach der Diagnostik einer Hyperlipoproteinämie die Kenntnis des individuellen Lipoproteinmusters neben der Erfassung von anderen Risikofaktoren (wie Hypertonie, Übergewicht, Nikotinabusus, körperlicher Inaktivität oder psychischer Streß) zu einer besseren Erkennung und prognostischen Beurteilung von Gefäßschäden bei Diabetikern sowie Gewohnheitstrinkern beitragen kann.

F ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob durch Lipoproteinanalysen im Serum festgestellte Veränderungen der Lipoproteine hoher Dichte (HDL), niedriger Dichte (LDL) und sehr niedriger Dichte (VLDL) als diagnostische Kriterien für ein Gefäßleiden gelten können. Bei 60 Kranken mit Diabetes mellitus und 38 Kranken mit chronischem Alkoholismus wurde das Gesamtcholesterin und die Triglyzeride sowie die einzelnen Lipoproteinfraktionen im Serum unmittelbar, sowie 7 und 14 Tage nach der stationären Aufnahme bestimmt. Die erhobenen Befunde wurden zu den in dem untersuchten Krankengut nachgewiesenen Makro- und Mikroangiopathien in Beziehung gesetzt. Danach sind Hypertriglyzeridämien und Hypercholesterinämien weniger geeignete diagnostische Kriterien für das Vorliegen einer Makroangiopathie bei den beiden Krankheitsgruppen als die Konzentrationen der einzelnen Lipoproteinfraktionen im Serum. Da sich während des stationären Aufenthaltes nach Kompensation der Stoffwechselstörung die Konzentrationen der einzelnen Lipoproteinfraktionen im Serum ändern können, ergeben sich hieraus Hinweise für die prognostische Beurteilung von Gefäßerkrankungen. Unmittelbar nach der stationären Aufnahme wurden bei 3 von 4 Gewohnheitstrinkern und 7 von 19 Diabetikern mit Makroangiopathien ein verminderter Anteil der Lipoproteine hoher Konzentration (HDL) im Serum gefunden. Bei allen Gewohnheitstrinkern und 13 der 19 Diabetiker mit Makroangiopathien wurden erhöhte Konzentrationen von Lipoproteinen niedriger Dichte (LDL) und mäßig oder stark erhöhte Konzentrationen von Lipoproteinen sehr niedriger Dichte (VLDL) festgestellt.

Einen mäßig oder stark erhöhten Arteriosklerosеindex (LDL/HDL) nach Castelli wiesen alle 4 Gewohnheitstrinker und 10 der 19 Diabetiker mit Makroangiopathien auf.

Die Ergebnisse zeigen, daß bei Kranken mit Diabetes melli-

tus oder chronischem Alkoholismus erhöhten Lipoproteinfraktionen mit niedriger und sehr niedriger Dichte im Serum eine diagnostische Bedeutung für die Feststellung einer Arteriosklerose bei diesen Krankheitsgruppen zukommt. Die erhobenen Befunde sprechen weiterhin für die Annahme, daß Kranke mit einem höheren Anteil von Lipoproteinen hoher Dichte im Serum seltener eine Arteriosklerose aufweisen, was auf eine protektive Wirkung dieser Fraktion hinweisen könnte.

Störungen des Lipoproteinstoffwechsels sind nach Kompensation der diabetischen Stoffwechsellage oder strikter Alkoholkarenz unter stationären Bedingungen, nach Ausweis der Verlaufuntersuchungen innerhalb von 2 Wochen meistens reversibel.

G LITERATURVERZEICHNIS

1. BERCHTHOLD, P. und M. BERGER — HDL - Cholesterin ein Schutzfaktor gegen die koronare Herzkrankheit. DMW; 103, 1537-1540 (1978)

2. CALVERT, G.D., J. GRAHAM, T. MANNIK, P.H. WISE and R.A. YEATES — Effects of Therapy on Plasma High - Density - Lipoprotein - Cholesterol concentration in Diabetes Mellitus. Lancet, 2, (8080), 66-68, (1978)

3. CASTELLI, W.P., J. DOYLE, T. GORDON, G.C. HAMES, M.C. HJORTLAND and S. HULLEY — Alkohol and blood lipids. The cooperative lipoprotein phenotyping study. Lancet 1977 II, 153 - 155

4. CASTELLI, W.P., B. C. MARTHANA, B. KANNEL and T.R. DAWBER — High Density Lipoprotein as a protective factor against Coronary Heart Disease. American Journal of Medicine, Volume 62, 708 - 713 (1977)

5. CHAIT, A., E.L. BIERMANN and J.J. ALBERS — Low Density Lipoprotein Receptor Activity in Fibroblasts cultured from Diabetic Donors. Diabetes, 28, (10), 914 - 918, (1980)

6. CREMER, P., D. SEIDEL M. STOCKER, A.M. THIESS und H. GILLMANN — Zur Problematik des Fettstoffwechsels. Münchner Medizinische Wochenschrift, 122. Jahrgang, 1639 - 1644 (1980)

7. DANIELSSON, B., R. EKMAN, G. FEX, B.G. JOHANSSON, H. KRISTENSSON, P. NILSSON-EHLE and J. WADSTEIN — Changes in Plasma High Density Lipoproteins in Chronic Male Alkoholics during and after abuse. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 38, (2), 113-119 (1978)

8. DURRINGTON, P.N. — Serum High Density Lipoprotein Cholesterol in Diabetes Mellitus: an analysis of factors whisch influence its concentration. Clin. Chim. Acta, 104, (1), 11-23 (1980)

9.	EPSTEIN, F.H., F. GUTZWILLER, H. HOWALD, B. JUNOD und W. SCHWEITZER	Praevention der Atherosklerose: Grundlagen heute. Schweiz. Med. Wochenschrift, 109, (32), 1171-80 (1980)
10.	FRANCIS, K.T.	HDL Cholesterol and Coronary Heart Disease. South. Med. J., 73, (2), 169-173 (1980)
11.	FUSSGÄNGER R.D.	Alkoholmetabolismus und Stoffwechselwirkungen. ZFA, 57. Jahrgang, Heft 20, 1416 - 1418 (1981)
12.	GORDON, T., W. CASTELLI M.C. JORTLAND, W. KANNEL and T.R. DAWBER	Diabetes, Blood Lipids, and the Role of Obesity in Coronary Heart Disease Risk for Women; The Framingham Study. Am. Intern. Med.; 87, (4), 393 - 397 (1978)
13.	HIRAMATSU, K., H. SAKAI and S. ARIMORI	Decreased insulin binding of monoclear leucocytes in diabetic patients with hyperlipidaemia. Tokai J. Exp. Clin. Med.; 5, (2), 137-145 (1981)
14.	HOWARD, B.V., P.J. SAVAGE, L.J. BENNION and P. BENNETT	Lipoprotein Composition in Diabetes mellitus. Artherosclerosis, 30, (2), 153-162 (1978)
15.	HOWARD, B.V., P. SAVAGE, M. NAGULESPARAN and M. DAVIS	Changes in Plasma Lipoproteins accompanying Diet therapy in obese Diabetics. Atherosclerosis, 33, (4), 445-456 (1979)
16.	KENNEDY, A., T.R. LAPPIN, T.D. LAVERY, D.R. HADDEN, J.H. WEAVER and D.A. MONTGOMERY	Relation of HDL Lipoprotein cholesterol concentration to type of Diabetes and its control. Br. Med. J.; 2, (6146), 1191 - 1194 (1979)
17.	LOPES-VIRELLA, M.F.	Lipoproteindiagnostik. Clin. Chem.; 23, 879 - 882 (1977)
18.	LOPES-VIRELLA, M.F., P.G. STONE and J.A. COLWELL	Serum High Density Lipoprotein in Diabetic Patients. Diabetologia, 13, (4), 285 - 291 (1977)

19.	MERTZ, D.P. und E. GÖHMANN	Lipoproteinanalytik. Urban und Schwarzenberg; Wochenschrift für Klinik und Praxis, 74, 866-870 (1979)
20.	MERTZ, D.P. und E. GÖHMANN	Lipoproteine im Serum nach Umstellung auf eine "vernünftige" Diät. Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 68, Nr.18, 578-581 (1979)
21.	NEUBECK, W., H. WIELAND, A. HABENICHT, P. MÜLLER, G. BAGGIO und D. SEIDEL	Improved Asessment of Plasma Lipoprotein Patterns III. Direct Measurement of Lipoproteins after Gel-Electrophoresis. Clin. Chem. 23/7; 1296-1300 (1977)
22.	RECKLESS, J.P., D.J. BETTERIDGE, P. WU, B. PAYNE and D.J. GALTON	High-Density and Low-Density Lipoproteins and Prevalence of Vascular Disease in Diabetes Mellitus. Br. Med. J.; 1, (6117), 883-886 (1978)
23.	ROESSNER, S., C. JOHANSSON, G. WALLDIUS and A. ALY	Intralipid Clearance and Lipoprotein Pattern in men with advanced alkoholic liver cirrhosis. Am. J. Clin. Nutr.; 32, (10), 2022-2026 (1979)
24.	SABESIN, S.M., P. BERTRAM and M.R. FREMAN	Lipoprotein Metabolism in Liver Disease. ADV. Intern. Med.; 25, 117-146 (1980)
25.	SCHETTLER, G. und G. SCHLIERF	Bewegungsmangel ein koronarer Risikofaktor? Deutsches Ärzteblatt; Heft 28, 1643-1645 (1978)
26.	SEIDEL, D.	Pathogenese der Atherosklerose; Laboratoriumsmedizin; Ausgabe 3, 2-6 (1978)
27.	SEIDEL, D.	Neue Basis für die Lipidtheorie; Selecta Nr. 7, 3-9 (1979)

28. SEIDEL, D. — Die Lipide des Plasmas. Welche Rolle spielen sie in der Atherogenese. Lebensversicherungsmedizin 31, 147-151 (1979)

29. SEIDEL, D. — Electrophoresis of Plasmalipoproteins. Immuno Diagnostics Informations. Lipidophor 3 (1979)

30. SHEPARD, I.C., J. PACKARD, J.R. PATSCH, A.M. GOTTO and O.D. TAUNTON — Effects of dietary polyunsaturated and saturated fat on the properties of high density lipoproteins and the metabolism of apolipoprotein. Am. J. clin. Invest. 61, 1582-1585 (1978)

31. SIMPSON, R.W., R.D. CARTER, R.A. MOORE and W.A. PENFOLD — Diurnal Changes in Plasma Lipoproteins in normal subjects and Diabetics. Diabetologia, 18, (1), 35-40 (1980)

32. STÖSSEL, J.P. — Wie entsteht Arterosklerose? Med. Klin. 75, (10), 348-357 (1980)

33. THOMSON, J.E., J.N. SCOBIE, F. BALLANTYNE, A. SMITH, W.G. MANDERSON and A.C. MACCUISH — Effect of carbohydrate restriction on lipoprotein abnormalities in maturity onset diabetes mellitus. Acta Diabetol. Lat.; 17, (1), 33-39 (1981)

34. UHLIG, R., P. KOEHLER, D. PISSAREK und J. BISCHOFF — Untersuchungen zur Häufigkeit von Fettstoffwechselstörungen bei Blutspendern. Gesamte Innere Medizin; 35, (3), 141-144 (1980)

35. WECHSLER, J.G., H.U. KLÖR; V. HUTT und H. DITSCHUNEIT — Alkohol- und Fettstoffwechsel. ZFA; 57. Jahrgang, Heft 20, 1419-1427 (1981)

36. WIELAND, H. und D. SEIDEL — Fortschritte in der Analytik des Lipoproteinmusters. Innere Med.; Nr. 7, 290-300 (1978)

37. ZIMMER, F., V. RIEBELING, B. BENKE, J. SCHUSTER und H. ROSKAMM — Das LDL - HDL - Verhältnis bei Patienten mit Koronarsklerose. Z. Kardiol.; 69, 149-153 (1980)

LEBENSLAUF

Am 7. Februar 1940 wurde ich, Barbara Brazier, als Tochter des Korvettenkapitäns Dr. Dr. Hermann Dawid und seiner Ehefrau Ilse, geb. Kroeger in Kiel geboren. In Bremen besuchte ich eine sechsjährige Grundschule, ein Gymnasium und absolvierte anschließend eine dreijährige Ausbildung als Rote-Kreuzschwester.

1961 zog ich nach Berlin und studierte an der Freien Universität von 1964 - 1970 Humanmedizin. Am 8. Mai 1970 bestand ich das Staatsexamen. Die Medizinalassistentenzeit leistete ich in Bremen von 1970 - 1971 ab.

1969 heiratete ich den englischen Luftwaffenoffzizier James Francis Brazier. Von 1971 - 1977 lebte ich in England und arbeitete während dieser Zeit in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Gynäkologie und Geburtshilfe und Unfallchirurgie.

1973 wurde meine Tochter Julia, 1975 mein Sohn Stephen geboren. In einem Krankenhaus in Bremen war ich in der Chirurgie und Inneren Medizin von 1977 - 1979 tätig. Bedingt durch den Beruf des Ehemannes bei der Firma Dornier lebte ich von 1979 - 1980 in New York. Seit 1980 wohnen wir in Friedrichshafen.